

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Univ. Prof. Dr. Christian Hagl

**Leberfunktion nach Fontan-Operation am  
LMU Klinikum München - Großhadern**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Sabrina Reif  
aus Essen  
Jahr  
2021



**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Christian Hagl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Matthias Kappler

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Laura Lily Rosenthal

Prof. Dr. Robert Dalla-Pozza

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 23.06.2021



# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>i</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>iii</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. <i>Univentrikuläres Herz</i>	1
1.1.1. Einführung	1
1.1.2. Anatomie & Epidemiologie des Univentrikulären Herzens	2
1.1.3. Symptomatik & klinischer Verlauf	4
1.1.4. Diagnostik & Procedere	4
1.2. <i>Geschichte und Prinzip der Fontan-Operation</i>	5
1.3. <i>Verfahrensweise der Operationen</i>	7
1.3.1. Einführung	7
1.3.2. Die erste Stufe der Palliation: Norwood, Banding, MBTS und Damus-Kaye-Stansel-OP	7
1.3.3. Die zweite Stufe der Palliation: PCPC oder Hemifontan	9
1.3.4. Die dritte Stufe der Palliation: Fontan-Operation	10
1.4. <i>Medizinische Herausforderungen nach Fontan-Operation</i>	13
1.4.1. Einführung	13
1.4.2. Failing Fontan	13
1.4.3. Herzrhythmusstörungen & thromboembolische Ereignisse	14
1.4.4. Protein-Verlust-Enteropathie	14
1.4.5. Plastische Bronchitis	15
1.4.6. Neurologische Beeinträchtigungen	15
1.4.7. Gewichtsentwicklung und Wachstum	16
1.5. <i>Die Leberfunktion nach Fontan-Operation</i>	17
1.5.1. Anatomie und Physiologie der Leber	17
1.5.2. Pathophysiologie der hepatischen Dysfunktion	18
1.5.3. Symptomatik und Verlauf der FALD	20
1.5.4. Parameter zur Erfassung der Leberfunktion und Diagnostik	21
1.5.5. Therapiemöglichkeiten	22
1.6. <i>Unterschiede hinsichtlich der Systemventrikel</i>	23
1.7. <i>Fragestellung und Zielsetzung</i>	24
<b>2. Patienten und Methoden</b>	<b>26</b>
2.1. <i>Literaturrecherche</i>	26
2.2. <i>Patientenkollektiv</i>	26
2.3. <i>Einschlusskriterien</i>	26
2.4. <i>Studiendesign</i>	27
2.5. <i>Verlaufsparameter</i>	28
2.6. <i>Ethik-Antrag</i>	31
2.7. <i>Statistik und Programme</i>	31

<b>3. Ergebnisse</b>	<b>33</b>
3.1. Vorbemerkungen	33
3.2. Analyse des Patientenkollektives	33
3.3. Vergleich der Voroperationen	38
3.4. Vergleich der Fontan-Operation	39
3.5. Vergleich des Zentralvenösen Druckes	43
3.6. Vergleich der laborchemischen Leberparameter im Kurzzeitverlauf nach Fontan-Operation	44
3.7. Medikamentöse Therapie im Kurzzeitverlauf	51
3.8. Vergleich der laborchemischen Leberparameter im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation	52
3.9. Sonografische Untersuchungen im Langzeitverlauf	57
3.10. Leberdichtemessung im Langzeitverlauf	58
<b>4. Diskussion</b>	<b>61</b>
4.1. Vergleich der Operationsdaten und des frühpostoperativen Verlaufs	61
4.2. Mortalität nach Fontan-Operation	62
4.3. Einflüsse der Fontan-Operation auf die Leberfunktion in der Studie und in der Literatur	63
4.4. Therapiemöglichkeiten	67
4.4.1. Medikamentöse Ansätze	67
4.4.2. Verhaltensweisen	68
4.4.3. Interventionelle Ansätze	68
4.4.4. Chirurgische Ansätze	68
4.5. Empfehlung für ein geeignetes Follow Up	71
4.6. Zusammenfassende Beurteilung und Ausblick	73
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>76</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>78</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>96</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis</b>	<b>98</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>100</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bezeichnung
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BDPCA	Bidirektionale cavopulmonale Anastomose
BMI	Body-Mass-Index
BVH	Biventrikuläres Herz
CT	Computertomografie
DILV	Double Inlet Left Ventricle
DORV	Double Outlet Right Ventricle
ECV	Extrazelluläre Volumenfraktion
FALD	Fontan Associated Liver Disease
GGT	Gamma-Glutaryltransferase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HLT	Herz-Leber-Transplantation
INR	International Normalized Ratio
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
ISV	Linker Systemventrikel
MCT	Medium-chain triglycerides
MRT	Magnetresonanztomografie
PB	Plastische Bronchitis (Plastic Bronchitis)
PCPC	Partielle cavopulmonale Anastomose
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PLE	Protein-Verlust-Enteropathie (Protein-Losing-Enteropathy)
RPA	Rechte Pulmonalarterie
rSV	Rechter Systemventrikel
SV	Single Ventricle

TCPC	Totale Cavo-Pulmonale Konnektion
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
UVH	Univentrikuläres Herz
VCI	Vena cava inferior
VCS	Vena cava superior
ZVD	Zentraler Venendruck

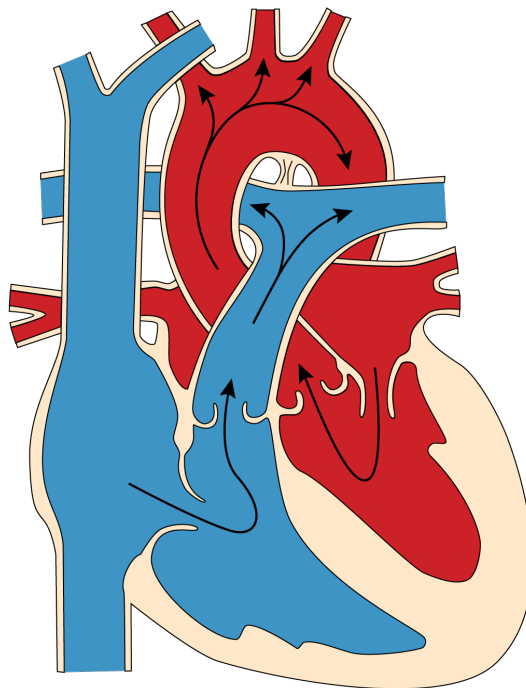


# 1. Einleitung

## 1.1. Univentrikuläres Herz

### 1.1.1. Einführung

Das menschliche Herz übernimmt als Pumpe die Versorgung der körpereigenen Gewebe mit Sauerstoff und Nährstoffen. Es besteht aus einer linken Hälfte, die sich aus Vorhof und Kammer zusammensetzt und das oxygenierte, mit Sauerstoff beladene Blut, das aus der Lunge kommt, in den Körper pumpt. Die rechte Hälfte übernimmt die Funktion, das aus dem Körper kommende, sauerstoffarme Blut, durch den rechten Vorhof und die rechte Kammer in die Lunge zu transportieren. Dies ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.



**Abbildung 1: Normales Herz** Gesundes Herz mit zwei Vorhöfen und zwei Kammern. Rot: arterielles Blut, blau: venöses Blut (Abb. adaptiert von Haas et. al. (Haas, 2011))

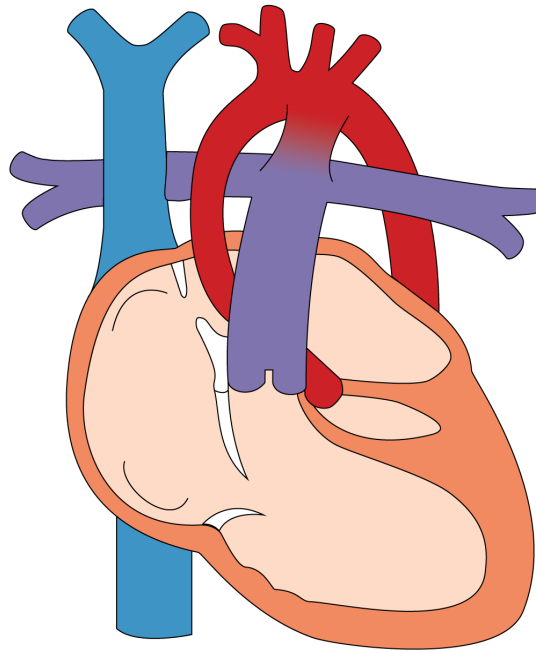
In der Regel funktionieren diese beiden Systeme bei vollständiger Anatomie problemlos und bilden einen durchgehenden Kreislauf, in dem das Blut in Serie fließen kann. Fehlbildungen dieses Organs und damit Abweichungen vom funktionierenden Kreislauf gehören europaweit zu den häufigsten Fehlbildungen

im menschlichen Körper. (Dolk, Loane et al. 2010) Es gibt ein breites Spektrum an angeborenen Fehlbildungen des Herzens, von denen ein Großteil klinisch bis in ein höheres Alter unscheinbar bleiben kann oder jedoch schon frühkindlich in Erscheinung treten kann. Aktuelle Daten zeigen, dass ca. 1% aller Neugeborenen in Deutschland einen Herzfehler aufweisen (Meinertz, Diegeler et al. 2015) (Lindinger, Schwedler et al. 2010). Da sich die Häufigkeiten des Auftretens hinsichtlich der verschiedenen Herzfehler deutlich unterscheiden, zeigen sich auch hinsichtlich der wissenschaftlichen und medizinischen Datenlage Differenzen.

Während einigen häufiger auftretenden Herzfehlern, wie beispielsweise dem Ventrikelseptumdefekt (VSD) oder dem Vorhofseptumdefekt (ASD), (van der Linde, Konings et al. 2011) eine größere Aufmerksamkeit in der Medizin zuteilwird, ist die wissenschaftliche Datenlage zu selteneren und sehr komplexen angeborenen Herzfehlern wie dem Hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS), das nur 1,5% (Lindinger, Schwedler et al. 2010) der kardiologischen Fehlbildungen ausmacht, weiterhin eingeschränkt.

### **1.1.2. Anatomie & Epidemiologie des Univentrikulären Herzens**

Der Begriff Univentrikuläres Herz beschreibt nicht eine einzige medizinische Diagnose, sondern eine Gruppe von Herzfehlern. Diese weichen von der Norm eines gesunden Herzens ab, da sie nicht zwei Ventrikel mit Einlassteil und Pumpteil aufweisen, sondern morphologisch oder funktionell nur aus einem Ventrikel bestehen. Beispiele sind das HLHS, die Trikuspidalatresie (TA) oder ein Double-Inlet-Left-Ventricle (DILV). (Hager, Ovroutski et al. 2013) Die Pathologie ist in Abbildung 2: Univentrikuläres Herz am Beispiel HLHS beispielhaft dargestellt.



**Abbildung 2: Univentrikuläres Herz am Beispiel HLHS** Beispielhaft dargestelltes Herz mit hypoplastischer linker Kammer, hypoplastischer Aorta ascendens, Aortenklappenstenose und Mitralklappenstenose. Blau: venöses Blut, rot: arterielles Blut, lila: Mischblut (Abb. Adaptiert von Haas et. al. (Haas, 2011))

Bei bis zu 10% der angeborenen Herzfehler handelt es sich zusätzlich um ein funktionell univentrikuläres Herz. Funktionell univentrikuläre Herzen sind Herzfehler, bei denen die operative Korrektur zu einem Zwei-Kammer-Herz nicht möglich scheint (Ventrikelseptumdefekt (VSD), straddelnde/hypoplastische/insuffiziente AV-Klappe, Atrioventrikulärer Septumdefekt, Double-Outlet-Right-Ventricle (DORV), Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum, Aortenklappenstenose, Ebstein-Anomalie) (Kaulitz and Hofbeck 2005) (Hager, Ovroutski et al. 2013).

Pathophysiologisch kommt es bei Univentrikuläres Herz (UVH) zur Vermischung von systemvenösem und pulmonalvenösem Blut auf Ebene des Vorhofes oder des Ventrikels. Der singuläre Ventrikel bedient sowohl den pulmonalen als auch den Systemkreislauf. Dadurch entsteht eine Parallelschaltung des großen Körperkreislaufs und des kleinen Lungenkreislaufs, im Gegensatz zu Serienschaltung als Norm bei gesunden Herzen (Hager, Ovroutski et al. 2013). Die Differenzierung der UVH kann anhand der Morphologie des dominanten linken oder rechten Ventrikels erfolgen. Die Hämodynamik ist weiterhin beeinflusst von Anomalien des pulmonalvenösen/systemvenösen Rückflusses, einer

Stenose oder Insuffizienz der AV-Klappen oder Stenosen auf subaortaler oder subpulmonaler Ebene (Backer 2012).

### **1.1.3. Symptomatik & klinischer Verlauf**

Die Klinik der Patienten ist geprägt durch das bestehende Missverhältnis von Lungen- und Systemdurchblutung. Nach der Geburt führt der spontane Verschluss des Ductus arteriosus zu einer Hypoxämie und einer Zyanose. Da auch der Systemkreislauf abhängig von der Perfusion des Ductus ist, kann eine Folge der pathologischen Durchblutung ein kardiogener Schock sein (Hager, Ovroutski et al. 2013). Um entsprechende Folgen zu vermeiden, sollte frühzeitig eine Diagnose gestellt werden und eine Palliation baldmöglichst eingeleitet werden. Neuere Studien aus dem Jahr 2019, wie Akintoye et. al., empfehlen eine Fontan-Operation im Alter von 3 Jahren (Akintoye, Veldtman et al. 2019). Zu den zu erwartenden Symptomen als Zeichen einer fortschreitenden Herzinsuffizienz gehören Trinkschwäche, Tachypnoe, möglicherweise pulmonale Infektionen und starkes Schwitzen. Bei zusätzlichem Vorliegen einer Pulmonalstenose ist eine ausgeprägte zentrale Zyanose zu erwarten (Haas and Kleideiter 2011). Die höchste Mortalität für Patienten mit komplexen kardialen Fehlbildungen ist für die erste Woche nach der Geburt zu erwarten. Unter allen Patienten mit Univentrikulären Herzen ist das HLHS das mit der kürzesten natürlichen Überlebensdauer (Samanek 1992). Zu Ende des 20. Jahrhunderts wurde in unterschiedlichen Studien dokumentiert, dass ohne Operation bis auf wenige Ausnahmen kein längerfristiges Überleben möglich ist (Hoshino, Ogawa et al. 1999), und die Einführung der Operation den Überlebenszeitraum von Patienten mit Fontan-Operation deutlich steigerte (Fruitman 2000). Dementsprechend ist frühzeitig eine operative Korrektur in die Wege zu leiten.

### **1.1.4. Diagnostik & Procedere**

Zur Diagnostik gehören vielfältige kardiologische Methoden, um den Herzfehler darzustellen und Begleitfehlbildungen einzuordnen. Zudem muss die Hämodynamik vor der Palliation eingeschätzt werden. Diese Diagnostik lässt schließlich eine Beurteilung hinsichtlich Therapiemöglichkeiten und der Prognose für die Patienten zu (Ritter, Seward et al. 1979). Hierbei finde insbesondere die Echo-

kardiografie einen hohen Stellenwert (Hager, Ovroutski et al. 2013) (Haas, Jux et al. 2013).

Während der Neonatalzeit muss eine ausreichende systemische und pulmonale Perfusion angestrebt werden. Die Infusion von Prostaglandin E steht als konservative Therapie im Akutgeschehen bei ductusabhängiger Perfusion von Lungen- und Systemkreislauf zur Verfügung (Hager, Ovroutski et al. 2013). Sollte hierfür die Infusion von Prostaglandin E, welche ein Offenhalten des Ductus bewirkt, nicht ausreichen, muss zeitnah die Indikation zur Operation evaluiert werden. Durch das operative Intervenieren kann schließlich eine ausreichende Perfusion des Lungen- und des Systemkreislaufs ermöglicht werden (Rao 2019).

## **1.2. Geschichte und Prinzip der Fontan-Operation**

Die komplexe Form eines „Ein-Kammer-Herzes“ erfuhr durch die von Francis Fontan und Eugene Baudet im Jahr 1968 durchgeführte operative Palliation einer Trikuspidalklappenatresie mithilfe der nach ihm benannten „Fontan-Operation“ eine Revolution hinsichtlich möglicher Therapie und dem Überleben der Patienten (Fontan and Baudet 1971). Seit diesen ersten Operationsversuchen und der den daraus entstandenen modernen Operationsmethoden ist für einen großen Teil der Patienten ein Überleben bis ins Erwachsenenalter möglich. Pundi et. al. konnten in einer Studie mit 1052 Patienten zeigen, dass das 10-Jahres-Überleben bei 74% und das 30-Jahres-Überleben bei 43% liegt (Pundi, Johnson et al. 2015).

Die Entwicklung dieser Operationsschritte geht einige Jahrzehnte zurück. Schon in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden chirurgische Überlegungen hinsichtlich Single-Ventricle-Physiologie gemacht. Rodbard und Wagner (Rodbard and Wagner 1949) konnten diese Ansätze 1948 in die Tat umsetzen. Weiterhin konnten in 1950 in einer experimentellen Studie an Hunden durch Carlo A. Carlon und seine Kollegen (Carlon, Mondini et al. 1951) erste Erfolge dokumentiert werden. Diesen Experimenten entstammt die Option einer passiven Durchblutung der Lungen mit desoxygeniertem Blut. Wenige Jahre später wurde von William Glenn und Jose Patino eine Studie vorgestellt, bei der an Hunden mithilfe der V. azygos ein SVC-RPA Shunt gebildet werden konnte (Glenn and Patino 1954). Auch in Budapest (Robicsek, Temesvari et al. 1956)

und in Russland (Darbinian 1957) konnten etwa zeitgleich erste experimentelle Erfolge hinsichtlich cavo-pulmonaler Shunts erzielt werden. Die ersten klinischen Erfolge folgten schließlich einige Jahre später, insbesondere 1958 durch den namensgebenden William Glenn (Glenn 1958) und Robicsek und Sanger kurze Zeit später (Sanger, Robicsek et al. 1959).

Die erste sogenannte Fontan-Operation wurde im Jahr 1968 durchgeführt und im Jahr 1971 von Francis Fontan und Eugene Baudet beschrieben. (Fontan and Baudet 1971). Ursprünglich gedacht zur Palliation einer Trikuspidalatresie basierte ihre Operationsmethode auf einer vollständigen klassischen Glenn-Anastomose, einer SVC-RPA-Anastomose. Die Vena cava superior wurde an die linke Pulmonalarterie angeschlossen und vorhandene Verbindungen der Vorhöfe (intraatrial) verschlossen. Weiterhin wurden Grafts am Übergang von Vena cava inferior (IVC) in den rechten Vorhof und zwischen rechtem Vorhof und linker Pulmonalarterie angebracht. Kurze Zeit später, im Jahr 1973, beschrieben auch Kreutzer et al. eine Operationsmethode zur Korrektur der Trikuspidalatresie. Bei der Kreutzer-Methode wird der rechte Vorhof mit der Pulmonalarterie entweder direkt oder über einen Homograft anastomosiert und der Atriumseptumdefekt (ASD) verschlossen (Kreutzer, Galindez et al. 1973). Björk et al. beschrieben Ende der 1980er Jahre eine Anastomose zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel (Bjork, Olin et al. 1979). Hierbei zeigte sich, dass sich diese Operation auch für weitere Herzfehler mit nur einer funktionierenden Kammer eignen könnte. Die von Marc de Laval publizierte Methode der totalen cavo-pulmonalen Konnektion (TCPC) wurde von vielen Operateuren übernommen (de Leval, Kilner et al. 1988). Eine weitere Modifikation war die Technik eines extrakardialen Conduit durch Puga (Humes, Feldt et al. 1988) und Marceletti (Marceletti, Corno et al. 1990), welche seit vielen Jahren, neben dem Lateralen Tunnel (LT), das operative Vorgehen der Wahl ist. Zu Beginn der 1990er Jahre wurde von Bridges et al. zur Entlastung der Fontan-Zirkulation eine Fenestrierung zwischen linkem und rechtem Herzen beschrieben. Hierdurch wird ein Rechts-Links-Shunt ermöglicht. Dies führt in der Folge zu einem Erhalt der kardialen Auswurfleistung und einer Begrenzung des Druckes im rechten Vorhof (Bridges, Lock et al. 1990).

Basierend auf der Grundlage der Operation von Fontan und Baudet erlebte die Operationstechnik seit der Erstbeschreibung viele Modifikationen (Kreutzer, Kreutzer et al. 2013). Die heute angewandte Operation ist die Totale cavopulmonale Connection (TCPC) mit intrakardialen Tunnel oder extrakardialen Conduit (de Leval, Kilner et al. 1988) (Laschinger, Ringel et al. 1992). Sie dient als moderne Operationstechnik zur palliativen Behandlung multipler komplexer Herzfehler mit der Systematik eines Univentrikulären Herzens. (Haas, Jux et al. 2013)

### **1.3. Verfahrensweise der Operationen**

#### **1.3.1. Einführung**

Die Auswahl der Interventionen und Operationen ist komplex und abhängig von zugrundeliegendem Herzfehler mit der Ausprägung und Symptomatik sowie dem Operateur.

#### **1.3.2. Die erste Stufe der Palliation: Norwood, Banding, MBTS und Damus-Kaye-Stansel-OP**

Als Empfehlung entstand daraus eine mehrstufige Palliation abhängig von der Ausprägung der Symptomatik der Patienten. An erster Stufe stehen ein MBTS, ein pulmonales Banding oder die Norwood-Prozedur, worauf als zweiter Schritt ein bidirektionaler Glenn oder Hemifontan und als dritte Stufe die Fontan-Operation folgen (Kreutzer, Kreutzer et al. 2013).

##### Operation nach Norwood

In den frühen 1980er Jahren beschrieb Dr. William Norwood eine palliative Operation speziell für das HLHS. Ziel ist eine ductusunabhängige System- und Koronarperfusion. Weiterhin wird eine Reduktion der pulmonalen Perfusion erreicht. Bei der Norwood-Operation wird zum einen der Stamm des Truncus pulmonalis abgesetzt und der Ductus arteriosus durchtrennt. Die unterentwickelte Aorta wird aufgetrennt, durch einen Patch erweitert und mit dem Truncus pulmonalis konnektiert. Durch die Implantation einer BT-Anastomose (siehe unten) wird ein aortopulmonaler Shunt konstruiert. Die Kinder bleiben in der Folge der Operation zyanotisch, da sich das arterielle und das venöse Blut

vermischen. Jedoch ist die Perfusion von Pulmonalarterien und Aorta gesichert (Norwood, Kirklin et al. 1980).

#### Blalock-Taussig-Shunt und modifizierter BT-Shunt

Der Blalock-Taussig-Shunt, oder auch Blalock-Taussig-Anastomose genannt, ist ein aortopulmonaler Shunt. Hierbei wird ein Ast der Arteria subclavia abgesetzt und mit der Arteria pulmonalis anastomosiert. Das Ziel ist die Verbesserung der Lungendurchblutung bei reduzierter oder PDA-abhängiger pulmonaler Perfusion, um die Zyanose zu vermindern bis eine endgültige Palliativoperation durchgeführt werden kann. Dabei ist wichtig, dass der Shunt möglichst klein gehalten wird und eine Sättigung von 80-85% nicht überstiegen wird. Ein zu starker Shunt-Fluss führt zu einer volumenbedingten Druckerhöhung im Ventrikel und kann folglich zu eingeschränkter Kontraktilität führen (Taussig and Blalock 1947).

Die häufigste Form dieses Shunts ist nach aktuellem Wissenstand der modifizierte BT-Shunt. Dieser stellt durch eine (Kunststoff-)Goretex-Prothese eine direkte Anastomose zwischen Arteria subclavia und Arteria pulmonalis dar. Hierbei spielt insbesondere der Durchmesser des Grafts eine wichtige Rolle, um die genannte exzessive Volumenbelastung des Ventrikels zu vermeiden (Panday, Karbhase et al. 1982). Aufgrund der Ergebnisse mehrerer Studien, wonach ein niedriges Gewicht des Patienten bei Operation das Mortalitätsrisiko erhöht, sollten Notwendigkeit und Zeitpunkt der Shuntoperation gut abgewogen werden (Curzon, Milford-Beland et al. 2008) (Petrucchi, O'Brien et al. 2011).

#### Pulmonales Banding

Das pulmonale Banding wird insbesondere bei Neugeborenen ohne Obstruktion im pulmonalen Ausflusstrakt oder in den pulmonalen Gefäßen angestrebt. Die Hämodynamik führt in den ersten Lebenswochen zu einer massiven Volumenerhöhung des Ventrikels als Folge des abnehmenden pulmonalen Widerstandes bei Adaption an die postnatale Situation. Durch die Volumenbelastung des Ventrikels kommt es zu einer Erhöhung des Pulmonal-Arterien-Druckes. Um diese Belastung und eine pulmonale Hypertonie zu vermeiden ist ein Banding der Pulmonalarterie indiziert. Dabei wird ein nicht-resorbierbares Band zwischen der Aorta und dem Pulmonalarterienstamm am proximalen Ende der



rechten PA eingeführt bis eine deutliche Reduktion des Durchmessers des PA-Hauptstammes erreicht wird (Muller and Danimann 1952).

Eine genaue Abschätzung ist notwendig, um sicher zu gehen, dass das Banding weder zu locker noch zu eng ist. Ein zu enges Banding bewirkt eine Steigerung der Zyanose, während ein zu weites Banding keinen Effekt hinsichtlich der Verringerung der Volumenbelastung hat (Mahle, Nicoloff et al. 1979).

#### Damus-Kaye-Stansel-Operation

Die Indikation für eine Damus-Kaye-Stansel-Operation sind UVH mit reduziertem systemischem Blutfluss. Bei der Damus-Kaye-Stansel-Operation wird die Pulmonalarterie vor der Bifurkation abgesetzt. Die Pulmonalarterien werden beispielsweise mittels eines Patches mit der Aorta anastomosiert. Die Operation wird mit einem aortopulmonalem BT-Shunt ergänzt (Damus 1975) (Kaye 1975) (Stansel 1975) (McElhinney, Reddy et al. 1997).

### **1.3.3. Die zweite Stufe der Palliation: PCPC oder Hemifontan**

Seit den späten 80er Jahren hat sich eine zusätzliche Stufe zwischen neonataler Palliation und Fontan-Operation etabliert (Norwood and Jacobs 1993). Im Alter von 3-6 Monaten wird der Kreislauf um eine Anastomose zwischen VCS und Arteria pulmonalis ergänzt. Durch diese cavopulmonale Verbindung kann eine Reduzierung der Volumenbelastung des rechten Ventrikels erreicht werden. Der bestehende aortopulmonale Shunt kann entfernt werden. Bei ausgeprägter Zyanose und Symptomatik sollte der Shunt belassen werden. Die Mortalität kann hierdurch insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren deutlich gesenkt werden. Somit bestehen nach Schreiber et. al. nach der zweiten operativen Stufe beste Voraussetzungen für die anschließende Fontan-Operation (Schreiber, Cleuziou et al. 2008).

Es gibt unterschiedliche operative Methoden als Vorbereitung auf die folgende Fontan-Operation, welche im Folgenden erläutert werden. Hierbei stellt die Hemifontan-Operation die Vorbereitung für eine intrakardiale Fontan-Operation dar und die PCPC die Vorbereitung für eine extrakardiale Fontan-Operation.

#### Bidirektionale cavopulmonale Anastomose

Eine Form ist die bidirektionale cavopulmonale Anastomose (BDCPA), auch bidirektionale Glenn-Operation oder partielle cavopulmonale Anastomose (PCPC) genannt. Die VCS wird kranial des Sinusknoten durchtrennt und das distale Ende mit rechter Pulmonalarterie End-zu-Seit anastomosiert. Außerdem erfolgt eine chirurgische Atrioseptektomie, um den pulmonalarteriellen Widerstand zu stabilisieren und den Systemventrikel hinsichtlich des Volumens zu entlasten (Glenn 1958).

Die Komplettierung nach einer bidirektionalen Glenn-Operation erfolgt in der Regel als extrakardiale Fontan-Operation. Dies liegt daran, dass durch die Verwendung eines extrakardialen Dacronkonduits eine Entfernung des Patches nicht notwendig ist und die Verletzung des Sinusknotens vermieden wird (van der Ven, van den Bosch et al. 2018).

#### Hemifontan-Operation

Die Hemifontan-Operation stellt eine weitere operative Vorbereitungsmöglichkeit für die Fontan-Operation dar. Die Hemifontan-Operation kann somit die Zeit bis zu einer kompletten Fontanisierung überbrücken und eine vorübergehende Volumenreduktion des Ventrikels erreichen. (Talwar, Nair et al. 2014) Da der rechte Vorhof eröffnet werden muss, muss die Aorta perioperativ abgeklemmt werden. Es wird eine Verbindung der Vena cava superior (VCS) und der rechten Pulmonalarterie (PA) hergestellt. Die proximale Mündung der VCS in den rechten Vorhof wird durch einen Patch verschlossen (Norwood and Jacobs 1993).

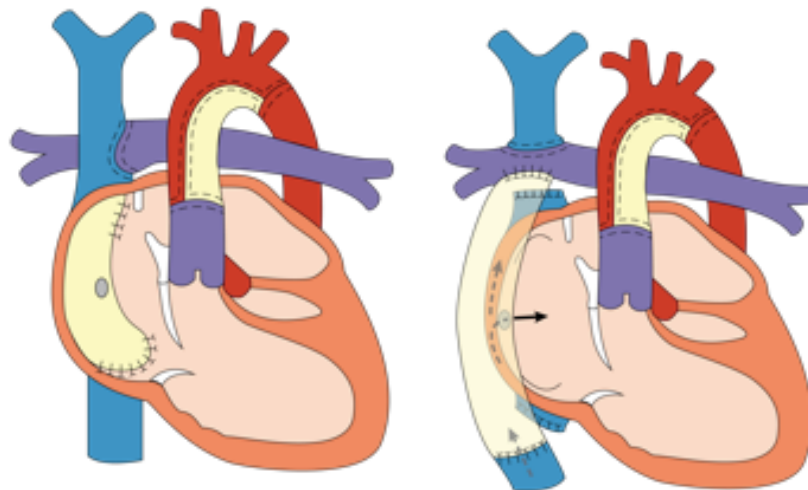
### **1.3.4. Die dritte Stufe der Palliation: Fontan-Operation**

#### Fontan-Operation, Modifikationen und heutiger Standard

Die Fontan-Operation, auch Fontankomplettierung, ist der letzte Schritt der Palliation bei Patienten mit UVH. Dabei wurde das gesamte Blut der Vv. Cavae in die Aa. Pulmonales geleitet. Der Zugang zum Herzen erfolgt über eine mediane Sternotomie und findet mit Kardio-Pulmonalem-Bypass statt. Die VCS wurde mit dem distalen Ende der A. pulmonalis dextra anastomosiert, das proximale Ende der A. pulmonalis dextra ist mit dem rechten Vorhof anastomosiert. Nach Verschluss des ASD fließt das Blut aus der VCI in die A. pulmonalis sinister. Somit wird der rechte Vorhof genutzt, um das Blut der VCI in die linke Lunge zu

leiten. Hierfür wurden zusätzlich zwei aortale oder pulmonale Grafts eingebaut: einer am Übergang in das rechte Atrium in die VCI, um Reflux in die VCI während der atrialen Systole zu verhindern; der zweite dient als Anastomose zwischen dem rechten Vorhof und dem proximalen Ende der A. pulmonalis dextra, um Reflux aus der A. pulmonalis sinistra in den rechten Vorhof während der atrialen Diastole zu unterbinden. Der Stamm der Pulmonalarterien wird am Abgang aus dem hypoplastischen Ventrikel abgebunden, um den Blutfluss in die Pulmonalarterien zu unterbinden (Fontan and Baudet 1971). Ziel ist die komplette Trennung des Kreislaufes inklusive Aufheben der Zyanose. Aufgrund eines geringen OP-Risikos findet die Fontan-Komplettierung in der heutigen Zeit schrittweise im Anschluss an die vorhergehenden Operationen statt (Attanavanich, Limsuwan et al. 2007) (Knez, Dacar et al. 1999).

Die beiden heute gängigen Verfahren der Fontan-Operation, die extrakardiale und die intrakardiale Fontan-Operation, die in unserem Klinikum in dieser Studie angewendet wurden, sind schematisch in Abbildung 3: Fontan-Operation dargestellt.



**Abbildung 3: Fontan-Operation** Schematisch dargestellte Fontan-Operation mit intraatrialem Tunnel vs. extrakardialen Conduit. Blau: venöses Blut, rot: arterielles Blut, lila: Mischblut (Abb. adaptiert von Haas et. al. (Haas, 2011))

### Intraatrialer lateraler Tunnel

Die Operation zur Anlage eines intraatrialen lateralen Tunnels findet unter Anwendung der HLM mit Herzstillstand unter Kardioplegie statt. Dies ist erforderlich, da im Rahmen der Operation der Vorhof eröffnet wird. Ein Patch wird intrakardial zwischen der Mündung der IVC und dem Stumpf der SVC und der Pulmonalarterien eingenäht. So wird das Blut aus IVC über den Tunnel in das Lungengefäßsystem geleitet. Eine Fenestrierung als Überlaufventil in den rechten Vorhof wird ergänzt. Dieses kann, sobald es für die Kreislauffunktion nicht mehr notwendig ist und sofern es sich nicht selbst verschließt, im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung verschlossen werden (Zhu, Hong et al. 2015). Da ein Wachstum des Patches durch die laterale Vorhofwand potentiell möglich ist, ist diese Operationsmethode auch bei kleinen Kindern anwendbar. Als Nachteil des Verfahrens hinsichtlich potentieller Rhythmusstörungen postoperativ ist die arrhythmogene Naht intrakardial anzuführen (Hager, Ovroutski et al. 2013).

### Extrakardiales Conduit

Die Anlage eines extrakardialen Conduits, einer Kunststoff-Prothese, kann am schlagenden Herzen ohne Anwendung der HLM durchgeführt werden. Die Anlage eines extrakardialen Conduits ist ab einem Körpergewicht des Patienten von 10 Kilogramm und dem Erreichen des zweiten Lebensjahres möglich, da das Implantieren eines Conduits in Prothesengröße 18-22 mm anzuraten ist. Nur so kann auch eine entsprechende Funktion bis ins Erwachsenenalter ermöglicht werden. Das extrakardiale Conduit wird zwischen VCI und Pulmonalarterie interponiert. Die Verwendung von weniger arrhythmogenem Nahtmaterial aufgrund der OP-Methode ist hinsichtlich der langfristigen Komplikationen von Vorteil (Hager, Ovroutski et al. 2013) (Petrossian, Reddy et al. 2006).

Durch sämtliche Anpassungen und die Verwendung von unterschiedlichen Methoden, entsprechend der Diagnose des UVH, konnten signifikante Verbesserungen hinsichtlich Mortalität und Morbidität erzielt werden (de Leval 2010).

Seit der ersten Beschreibung der Fontan-Operation erlebte die Operation vielfältige Veränderungen und Abwandlungen. Während die Operation zuerst als Therapie-Möglichkeit der Trikuspidalklappenatresie angesehen wurde (Fontan and Baudet 1971), dient sie heute als moderne Operationstechnik zur palliativ-

ven Behandlung verschiedener komplexer Herzfehler mit der Systematik eines Univentrikulären Herzens.

## **1.4. Medizinische Herausforderungen nach Fontan-Operation**

### **1.4.1. Einführung**

Nach erfolgreicher chirurgischer Korrektur sind nach aktuellem Kenntnisstand vielfältige Einschränkungen der Patienten zu erwarten. Dies umfasst von kardiologischen Veränderungen bis hin zu kognitiven Einschränkungen sämtliche Organsysteme des Körpers in unterschiedlicher Ausprägung. Ausführliche Untersuchungen hierzu liefert insbesondere das Australisch-Neuseeländische Fontan-Register, das strukturiert alle Patienten nach Fontan-Operation erfasst. Durch das längere Überleben der Patienten ins Erwachsenenalter werden auch Langzeitfolgen und Komplikationen dieses Kreislaufes deutlich (Gnanappa, Celermajer et al. 2017).

### **1.4.2. Failing Fontan**

Die Zahlen für ein Failing Fontan, ein Versagen der Fontan-Zirkulation mit Übergang zu einer Herztransplantation oder einem Herzunterstützungssystem, werden in der Literatur sehr variabel angegeben. Rogers et. al. beschreiben ein Fontan Failure bei nur 1% der Patienten (Rogers, Glatz et al. 2012). Iyengar et. al. geben anhand des Australisch-Neuseeländischen Registers bei 6% der Patienten nach Fontan-Operation ein Failing Fontan und einem Überleben von 50% bei einem Failing Fontan an (Iyengar, Winlaw et al. 2014). Ebenso beschreiben Almond et. al. ein Überleben von 55% nach Fontan Failure und Fontan-Takedown (Almond, Mayer et al. 2007).

Die genauen Ursachen und Risikofaktoren für das Auftreten eines solchen Versagens sind nicht abschließend geklärt. Eine gezielte Therapie ist notwendig um die Mortalität zu senken und die Fontan-Zirkulation zu erhalten (Goldberg, Shaddy et al. 2011). Nur so kann die Notwendigkeit einer Herztransplantation als Ultima Ratio minimiert werden (De Rita, Crossland et al. 2015).

### **1.4.3. Herzrhythmusstörungen & thromboembolische Ereignisse**

Eine weitere häufige Komplikation bei Patienten nach Fontan-Operation sind atriale Rhythmusstörungen. Eine Studie der Mayo Clinic in den USA konnte diese bei 72% der untersuchten Patienten nachweisen. Damit einhergehend zeigten sich bei 25% der Patienten teilweise wiederholt thromboembolische Ereignisse (Egbe, Connolly et al. 2017). Die Hämodynamik der Fontan-Zirkulation prädestiniert die Patienten für thromboembolische Komplikationen. Eine Literaturanalyse von Firdouse et. al. gibt das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen nach Fontan-Operation mit variablen 3-20% und einer Mortalität von ca. 38% an. Risikofaktoren sind neben den atrialen Arrhythmien vor allem der passive Blutfluß, erhöhter Druck im venösen System, Stenosen des verwendeten Conduits und Störungen der Hämostase (Firdouse, Agarwal et al. 2014). Daher spielt die gezielte Einstellung der medikamentösen Antikoagulation eine wichtige Rolle zur Prävention von thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit bekannten atrialen Arrhythmien oder anderen Risikofaktoren. Gleichzeitig muss jedoch die erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Blutungen abgewogen werden (Egbe, Connolly et al. 2017).

### **1.4.4. Protein-Verlust-Enteropathie**

Bei der Protein-Verlust-Enteropathie (PLE) handelt es sich um eine in 3,8% (Mertens, Hagler et al. 1998) der Fontan-Patienten auftretende Komplikation, die auf einer Störung der Proteinausscheidung über den Darm beruht. Die Prävalenz der PLE variiert je nach Zentrum und Studie um bis zu 10% (Ostrow, Freeze et al. 2006) (Rychik 2007). Es kommt zu einem vermehrten Verlust von Serumprotein über die Darmmukosa. Als Folge sinkt der Spiegel von Serum-Albumin ab und aufgrund verringerten onkotischen Drucks entstehen Flüssigkeitsansammlungen in Form von Pleuraergüssen, Aszites oder peripheren Ödemen (Schumacher, Stringer et al. 2015). Die Therapie der PLE folgt bisher keinem einheitlichen Schema und entspricht vor allem einem symptomatischen Ansatz. Dieser beinhaltet eine spezielle Diät mit MCT-Fetten (medium-chain triglycerides) und Substitution von Proteinen, medikamentöse Therapie mit Diuretika, enteralem Budesonid, Sildenafil, Prednisolontherapie oder Heparintherapie (Rychik and Spray 2002). Die einzige kausale Therapie ist eine Herz-

transplantation. Je nach Ausprägung der Symptomatik gibt es jedoch auch Patienten, die vorerst keine therapeutische Intervention benötigen (Peyton 2018).

#### **1.4.5. Plastische Bronchitis**

Die plastische Bronchitis stellt eine weitere mögliche Komplikation der Fontan-Zirkulation dar. Dabei kommt es zur Exsudation von proteinreichem Material, vor allem bestehend aus Fibrin, in die Atemwege, welches sich in gummiartiger Konsistenz formiert. Das Material kann mobilisiert und ausgehustet oder verschluckt werden, oder aber die feinen Luftwege verstopfen. Dadurch kann die Belüftung von Abschnitten der Lunge beeinträchtigt sein und so kann es zu einer Atelektase dieser Bereiche kommen (Rychik, Goldberg et al. 2013). Für Patienten kann dies als Folge der Minderbelüftung zu Asphyxie oder gar dem Tod führen (Peyton 2018). Die Pathophysiologie der plastischen Bronchitis beruht auf einer Leckage von Lymphe in die Atemwege. Bessere Hämodynamik des Fontan-Kreislaufes scheint seltener mit Plastischer Bronchitis einherzugehen oder kann zu einer Besserung der PB führen. Die Therapie stellt Mediziner vor eine Herausforderung, da als kausale Therapie nur eine Beendigung des Fontan-Kreislaufes durch beispielsweise eine Herztransplantation möglich ist. Hierbei ist beschrieben, dass für Fontan-Patienten eine Herztransplantation eine effektive Therapie auch hinsichtlich plastische Bronchitis darstellt (Larue, Gossett et al. 2012). Da plastische Bronchitis und generelle pulmonale Komorbiditäten, wie z.B. belastungsabhängige Dyspnoe, für die Patienten eine Gefahr und eine Belastung darstellen, sollte in der Betreuung nach Fontan-Operation auch eine pulmonologische Mitbehandlung und gegebenenfalls ein Screening hinsichtlich Veränderungen der Lunge stattfinden (Liptzin, Di Maria et al. 2018).

#### **1.4.6. Neurologische Beeinträchtigungen**

Der Zeitpunkt des Beginns von neurologischen Beeinträchtigungen bei Patienten mit Fontan-Operation ist nicht abschließend geklärt. Reich et. al. wiesen darauf hin, dass die Hämodynamik schon intrauterin das Wachstum des Gehirns und das Outcome der Patienten aus entwicklungsneurologischer Sicht langfristig beeinträchtigen könne (Reich, Heye et al. 2019). Aktuelle Studien bestätigen zudem, dass weitreichende Veränderungen insbesondere der weißen Hirnsubstanz, die neurologische Entwicklung der Kinder beeinträchtigen können. Während einige dieser Mikro-Veränderungen vermutlich schon *in utero*

vorliegen, könnten Veränderungen die sich im Verlauf der chirurgischen Interventionen entwickeln, ein möglicher Angriffspunkt für therapeutische Ansätze sein. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Befunde mit IQ und Verarbeitungsgeschwindigkeit der Patienten im Kinder- und Jugendalter korrelieren (Watson, Stopp et al. 2018). Jedoch beschreibt eine prospektive Kohorten-Studie im Vergleich von Vorschulkindern mit UVH und Vorschulkindern mit biventrikulärem Herz (BVH) keine Unterschiede bezüglich der Lebensqualität. Dabei konnte zusätzlich kein Zusammenhang von Ergebnissen neurologischer Bildgebung oder dem entwicklungsneurologischen Status des Kindes nachgewiesen werden (Heye, Knirsch et al. 2019).

#### **1.4.7. Gewichtsentwicklung und Wachstum**

Patienten mit angeborenen kardialen Fehlbildungen neigen eher zu Untergewicht und einem niedrigen BMI (Zaqout, Vandekerckhove et al. 2019). Früh wurde daher begonnen, auch die Patienten nach Fontan-Operation gezielt hinsichtlich Ernährung, Gewichtsentwicklung und Wachstums zu überwachen (Francois, Bove et al. 2012), da Untergewicht mit erhöhter Mortalität im Vergleich zu Normalgewichtigen assoziiert ist. In einer schwedischen Studie zu Wachstum und Gewicht bei Patienten mit kongenitalen Herzfehlern zeigte sich insbesondere für männliche Patienten nach Fontan-Operation eine Neigung zu Untergewicht. (Sandberg, Rinnstrom et al. 2015). Aus diesem Grund bestand lange Zeit die Vermutung, dass ein Zusammenhang zu Problemen mit Gewichtszunahme und Wachstum bestehen könnte. Gleichzeitig lassen mit dem Älterwerden der Patienten neuere Studien auch Übergewicht der Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter in den Vordergrund treten. So beschreiben Chung et. al. mit einer Studie in Texas, USA, dass 15% der Kinder und 39% der Erwachsenen nach Fontan-Operation übergewichtig oder adipös sind. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für Kinder, die einen BMI >85. Perzentile hatten, auch im Erwachsenenalter unter Fettleibigkeit zu leiden (Chung, Hong et al. 2016). Das Feld der Gewichts- und Wachstumsentwicklung bei Patienten nach Fontan-Operation birgt also gegensätzliche Ergebnisse, wobei jedoch beidseits Abweichungen von der Norm mit erhöhter Morbidität/Mortalität einhergehen können.



## 1.5. Die Leberfunktion nach Fontan-Operation

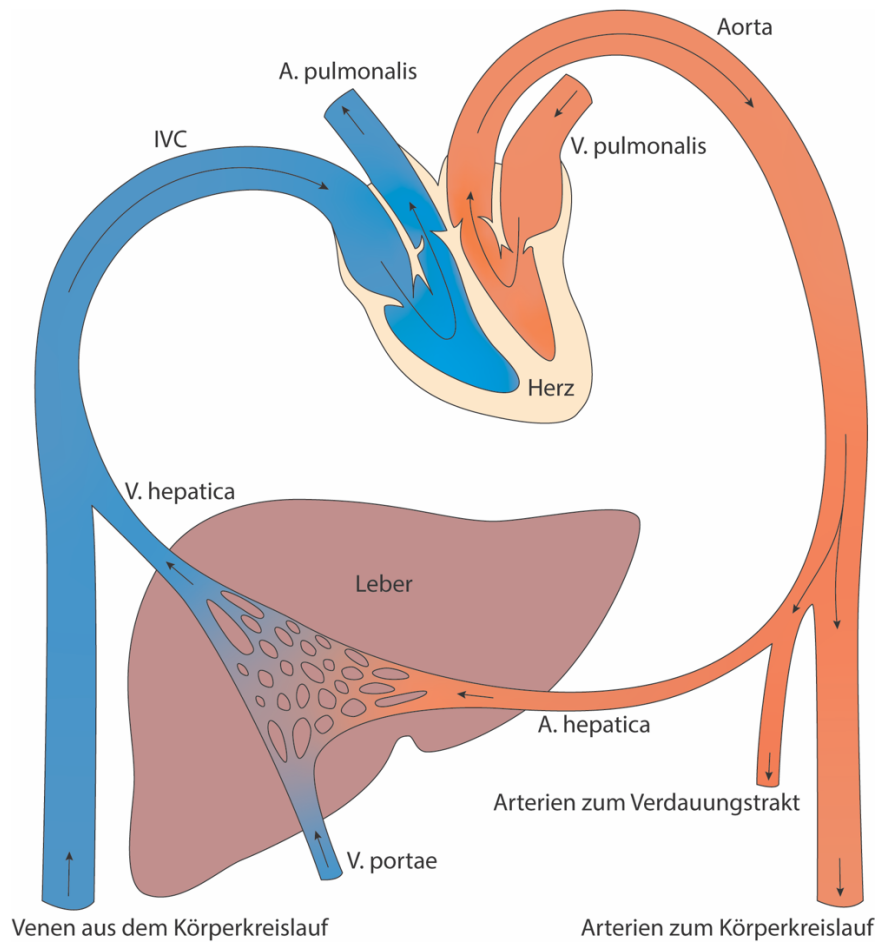
Neben den bereits beschriebenen Komplikationen im Verlauf nach Fontan-Operation, zeigt sich insbesondere auch die Leberfunktion durch den Fontan-Kreislauf verändert.

### 1.5.1. Anatomie und Physiologie der Leber

Die Leber ist zuständig für die Sezernierung von Galle, eine Flüssigkeit, die für die Resorption von Stoffen aus dem Darm notwendig ist. Zu den weiteren Aufgaben gehören Synthese und Sezernierung von Proteinen wie Albumin und Gerinnungsfaktoren, die wichtiger Bestandteil des Blutplasmas sind. Zudem kommen der Leber wichtige Aufgaben der Fettstoffwechselregulation zu. Weitere wichtige Funktionen der Leber sind die Entgiftungsfunktion und die Regulation des Serumglukosespiegels (Trefts, Gannon et al. 2017) (Gowda, Desai et al. 2009).

Um diese Funktionen erfüllen zu können, ist die Leber anatomisch mit einer doppelten Blutversorgung angelegt. Der Zufluss des Blutes zur Leber ist zweigeteilt: 80% des Blutes kommen über die Pfortader (V. portae, Portalvene) in die Leber, die venöses Blut aus dem Magen-Darm-Trakt, dem Pankreas und der Milz in die Leber schleust. So gelangen Nährstoffe aus der Nahrung in die Leberzellen. 20% des Blutzufusses gelangen über die Leberarterie (A. hepatica propria) in die Leber, die arterielles, sauerstoffhaltiges Blut zur Versorgung der Leber transportiert. Nachdem das Blut die Leber passiert hat, erfolgt der venöse Abfluss über die Lebervenen (Vv. Hepaticae). Die drei Lebervenen münden zum weiteren Abfluss in die untere Hohlvene (V. cava inferior), welche die direkte Verbindung zum Herzen darstellt.

Aufgrund dieser Anatomie stellt die Leber eine der letzten Stationen im venösen Rückfluss des Blutes zum Herzen dar. Dies ist als Übersicht in Abbildung 4 dargestellt.



**Abbildung 4: Übersicht über die Anatomie von Herz und Leber** Schematische Darstellung der arteriellen (rot) und venösen (blau) Gefäße, welche den Kreislauf zwischen Herz und Leber bilden (adaptiert nach Haas et. al. (Haas, 2011))

### 1.5.2. Pathophysiologie der hepatischen Dysfunktion

Dass eine hepatische Dysfunktion als Folge von kardialer Belastung auftreten kann, ist bekannt (Iwakiri, Shah et al. 2014) (Hidaka and Iwakiri 2015). So wird der Begriff Cardiac Cirrhosis schon lange Zeit verwendet um eine hepatische Dysfunktion als Folge eines Herzversagens zu beschreiben (Blumgart and Katzin 1938). Auch bei einer kardialen Belastungssituation, wie nach einer Fontan-Operation, ist somit die Leber mit Verdacht auf eine hepatische Dysfunktion zu untersuchen.

Die Ursachen für die Entstehung der Fontan-assoziierten Lebererkrankung (Fontan Associated Liver Disease, FALD) sind vielfältig. In der Fontanzirkulation erfolgt der Fluss der Lebervenen über die Hohlvenen direkt in den Fontankreislauf, ohne Regulation durch einen Ventrikel. Ein erhöhter zentralvenöser Druck kann so direkter in die Leber und die hepatischen Sinusoide übertragen wer-

den. Hierdurch kann der portale Fluss reduziert werden. Der portale Blutfluss besitzt keine Autoregulation, sondern wird primär durch den mesenterialen Blutfluss und das Druckgefälle zwischen portalen und hepatischen Venen bestimmt. Kompensatorisch kann durch eine Arterialisierung der hepatische Blutfluss reguliert werden. Sobald diese Kompensation jedoch insuffizient wird, kommt es zu verminderter Perfusion des Lebergewebes und ischämischen Schäden. Zusätzlich führt der erhöhte CVP zu einer Dilatation der hepatischen Sinusoide und einer Stauung. Die Dilatation der Sinusoide stimuliert die Satellitenzellen, welche wiederum den fibrotischen Umbau initiieren (Iwakiri, Shah et al. 2014) (Hidaka and Iwakiri 2015). Gordon-Walker et. al. beschreiben, dass sowohl der portalvenöse Blutfluss und als auch die portalvenöse Sauerstoffsättigung bei Patienten nach Fontan-Operation reduziert sind (Gordon-Walker, Bove et al. 2019). Navaratnam et. al. zeigten, dass dies durch körperliche Betätigung noch verstärkt wird (Navaratnam, Fitzsimmons et al. 2016). Sowohl die komplexe Fontan-Zirkulation als auch der chronisch oder rezidivierend erhöhte Druck im rechten Vorhof gehen einher mit einem Low-Cardiac-Output und passiver Stauung. Diese passive Stauung sowie die Gewebshypoxie sind an der Entstehung einer Zirrhose beteiligt, welche wiederum eine Prädisposition für ein HCC darstellt (Kiesewetter, Sheron et al. 2007). Dementsprechend können auch chirurgische Faktoren das Risiko für eine hepatische Dysfunktion erhöhen. Hierzu gehört die Zeit nach Fontan-Operation und Stenosen oder Thrombosen im Kreislauf (Tellez, Rodriguez de Santiago et al. 2018).

Weitere Faktoren, die die Leberfunktion beeinträchtigen können und somit ein Fortschreiten der FALD unterstützen können, sind Infektionen mit hepatotropen Viren oder die Therapie mit hepatotoxischen Medikamenten, beispielsweise Amiodaron. Diese zusätzlichen Risikofaktoren gilt es daher strikt zu vermeiden (Tellez, Rodriguez de Santiago et al. 2018).

Der genaue Beginn der hepatischen Dysfunktion ist Teil des aktuellen wissenschaftlichen Diskurses. Schon in der Neonatalperiode können Hypoxie und Schock, verursacht durch den kongenitalen Herzdefekt, zu Leberstörungen führen. Zugleich leidet das Lebergewebe perioperativ unter Insulten und Einfluss von Medikamenten. Ursprünglich wurde keine Schädigung der Leber vor der Fontan-Operation angenommen, doch der Versuch, den Beginn des pathophy-

siologischen Prozesses zu determinieren, führte zur vermehrten Diskussion des Beginns der Schädigung im Zeitraum vor der Fontan-Operation. So konnten Schwartz et. al. zeigen, dass auch schon vor Korrektur mittels Fontan-Operation Leberschäden nachgewiesen werden können (Schwartz, Sullivan et al. 2012) (Schwartz, Glatz et al. 2015). Außerdem konnte, wie durch Johnson et. al. beschrieben, in einer post-mortem Analyse auch bei Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage nach Fontan-Operation verstorben sind, histologische Veränderungen in den hepatischen Sinusoiden nachgewiesen werden (Johnson, Cetta et al. 2013).

David Goldberg et. al. entnahmen am Children's Hospital in Philadelphia Leberbiopsien von 67 Patienten nach Fontan-Operation, die Patienten waren bei der Biopsie im Mittel 17,3 Jahre alt. Bei allen Patienten war bereits eine Leberfibrose nachweisbar. Der Kollagenanteil der Leber war auf 21,6 Prozent gestiegen gegenüber 2,6 Prozent in den gesunden Kontrollen. Zudem beschrieben Goldberg et. al., dass das Ausmaß der Fibrosierung mit der Zeitdauer seit Durchführung der Operation anstieg (Goldberg, Surrey et al. 2017).

Zusammenfassend ist noch nicht vollständig verstanden, zu welchem Zeitpunkt die Veränderungen im Lebergewebe beginnen und welche Auswirkungen im Erwachsenenalter zu erwarten sind. Die bisher durchgeführten Studien legen nahe, dass am ehesten schon präoperativ Veränderungen am Lebergewebe entstehen, welche postoperativ zunehmen.

### **1.5.3. Symptomatik und Verlauf der FALD**

Tellez et. al. beschreiben den Verlauf der FALD inklusive Veränderung der klinischen Symptome. Innerhalb der ersten zehn Jahre stellt sich die FALD durchaus asymptomatisch dar. Die Phase wurde als sinusoidale Stauung ohne Fibrose dargestellt. Bei 53% der Patienten zeigten sich abdominelle Schmerzen in Zusammenhang mit einer Hepatomegalie. In der Diagnostik fallen vor allem eine erhöhte GGT und eine indirekte Hyperbilirubinämie auf. Die folgenden zehn bis zwanzig Jahre nach Fontan-Operation werden als Fibrose ohne portale Hypertension beschrieben. Die generelle Symptomatik bleibt hierbei unverändert. Ein Drittel der Patienten zeigt eine Erhöhung der ALAT und ASAT. Nach spätestens zwanzig Jahren ist mit einer fortgeschrittenen Fibrose mit portaler Hypertension zu rechnen. Hierzu gehören Symptome wie Aszites, gastroöso-

phageale Varizen und HCC. Diagnostisch sind ein ausgeprägter Anstieg der INR und eine Thrombozytopenie bei den Patienten nachweisbar (Tellez, Rodriguez de Santiago et al. 2018).

#### **1.5.4. Parameter zur Erfassung der Leberfunktion und Diagnostik**

Basierend auf den unterschiedlichen Aufgaben der Leber, lässt sich die Funktion der Leber überwachen. So können Störungen der Leberzellen durch serologische Diagnostik überwacht werden. Hierbei werden die Blutspiegel von Leberenzymen, Metaboliten oder Lipidvesikeln bestimmt, welche auf eine Funktionsstörung der Leber hinweisen können.

Gehen Zellen des Lebergewebes zugrunde, werden Enzyme, die sich im Inneren der Leberzellen befinden, freigesetzt. Aufgrund dessen lassen sich beispielsweise die ALAT (Alanin-Aminotransferase), ASAT (Aspartat-Aminotransferase) und die GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase) im Blut bestimmen. Hierbei ist zu beachten, dass die ALAT und die GGT ausschließlich in Leberzellen vorkommen, während die ASAT auch in anderen Zellen des menschlichen Körpers, z.B. in Skelett- oder Herzmuskelzellen, vorkommt. Ist die Ausscheidungsfunktion der Leber gestört, lässt sich dies an Parametern messen, die von der Leber sezerniert werden. In diesem Zusammenhang lassen sich im Blut Bilirubin, AP (Alkalische Phosphatase), Gesamtcholesterin, LDL, HDL bestimmen. Bei der Beurteilung der Syntheseleistung der Leber spielen Gerinnungsparameter eine wichtige Rolle. Hierfür können die Thromboplastinzeit und INR im Blut bestimmt werden. Weitere Auskunft über die Syntheseleistung der Leber können Proteine, wie Albumin und das Gesamteiweiß, liefern. Diese können serologisch bestimmt werden (Gowda, Desai et al. 2009) (Rathgeber, Guttman et al. 2020).

Die bildgebenden Methoden, die zur Untersuchung der Leber dienen, umfassen Abdomensonografie, Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) und die Leberdichtemessung (Elastographie). Hinsichtlich der Elastographie sind zwei Methoden zu unterscheiden. Die transiente Elastographie, auch FibroScan genannt, ist einfacher anwendbar und vor allem in Europa Mittel der Wahl. In Nordamerika wird zunehmend die Sonoelastographie angewendet (Fidai, Dallaire et al. 2017) (Tellez, Rodriguez de Santiago et al. 2018).

Als Gold-Standard zur Beurteilung von Veränderungen im Lebergewebe und damit einhergehenden Beeinträchtigungen der Funktion gilt die Biopsie des Organs. Hierbei lässt sich zwischen einer transjugulären Punktion und einer perkutanen Punktion unterscheiden. Da sie jedoch eine invasive Beurteilungsmethode ist, sollten Nutzen und Risiken abgewogen werden (Rathgeber and Harris 2019) (Keung, Zentner et al. 2019).

#### **1.5.5. Therapiemöglichkeiten**

Da die Symptome und Komplikationen des Fontan-Kreislaufes sich sehr vielseitig darstellen, umfasst die Therapie verschiedene Säulen. Da die Ursache jedoch meist am Herz zu finden ist, setzen die Therapiemöglichkeiten vorwiegend dort an.

Strukturelle oder mechanische Veränderungen, wie beispielsweise Obstruktionen im Fontankreislauf oder den Pulmonalvenen- oder Arterien, können Katheterinterventionen oder eine chirurgische Korrektur erforderlich machen (Broda, Downing et al. 2020). Insbesondere die intraatriale Fenestrierung stellt eine Möglichkeit dar, den Druck im Kreislauf zu reduzieren und die Symptomatik der Stauung zu vermindern (Saiki, Kuwata et al. 2019) (Bouhout, Ben-Ali et al. 2020).

Eine weitere Säule in der Behandlung der Fontan-Patienten stellt die Therapie von Rhythmusstörungen dar. Dies kann anhand von Medikamenten wie Beta-blockern und Antiarrhythmika erfolgen (Fujita, Takahashi et al. 2009). Insbesondere Patienten mit höhergradigem AV-Block profitieren von einer Schrittmacher-Therapie und einem ICD (Moore, Cordina et al. 2018).

Es gibt zudem medikamentöse Therapieansätze, um die Herzfunktion zu erhalten. Diese leitet sich von der Therapie der Herzinsuffizienz generell ab und zeigt auch Erfolg bei Fontan-Patienten. Die Studienlage schließt hierbei vor allem folgende Medikamente ein: Pulmonale Vasodilatoren, Diuretika und antifibrotische Medikamente wie Aldosteron-Inhibitoren oder ACE-Inhibitoren (De Rita, Crossland et al. 2015) (Silversides, Salehian et al. 2010). Jedoch ist in der Literatur keine eindeutige Evidenz hinsichtlich der Entwicklung und Verzögerung einer FALD beschrieben.

Da aktuelle Studien nahelegen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Patienten mit thromboembolischen Geschehnissen und dem Grad der Leberdichte besteht, ist es umso wichtiger eine funktionierende Medikation zur Gerinnungshemmung einzustellen (Alsaied, Possner et al. 2020). Zu den geläufigen Medikamenten, die hierfür eingesetzt werden gehören zum einen ASS und zum anderen Warfarin oder direkte orale Antikoagulantien (Seipelt, Franke et al. 2002) (Viswanathan 2016).

Hinsichtlich des Fortschreitens der FALD sind insbesondere bei fokalen Läsionen und nachgewiesener Entstehung eines HCC chirurgische Interventionen zu evaluieren. Eine kurative Therapie ist bei einem HCC (>3cm) nur mittels einer chirurgischen Resektion möglich. Angelico et. al. beschrieben 2019 in einem ersten Fallbericht eine laparoskopische Resektion eines HCC bei einer 33-jährigen Patientin nach Fontan-Operation. Da die komplexe Fontan-Zirkulation und die portale Hypertension operativ große Herausforderungen darstellen, ist die minimal-invasive Methode nach Evaluation und Historie des Patienten als Alternative in Erwägung zu ziehen (Angelico, Lisignoli et al. 2019).

Eine kombinierte Leber-Herz-Transplantation stellt die einzige Möglichkeit dar, sowohl das HCC als auch die Ursache, die chronische hämodynamische Belastung, zu beheben (Asrani, Warnes et al. 2013). Die Erfahrungen mit kombinierten Transplantationen sind jedoch begrenzt (Raichlin, Daly et al. 2009).

### **1.6. Unterschiede hinsichtlich der Systemventrikel**

Die Methoden der Fontan-Operation sind sehr variabel, basierend auf den Diagnosen der Herzfehler und den durchgeführten Operationen. Dabei lässt sich unterscheiden, ob ein rechter oder ein linker Systemventrikel vorliegt. Als Systemventrikel wird der dominante Ventrikel bezeichnet, der nach der Fontan-Operation seriell die Versorgung des pulmonalen und des systemischen Kreislaufes übernimmt (Backer 2012).

Aufgrund der anatomischen und funktionellen Unterschiede zwischen einem linken und einem rechten Systemventrikel ist eine unterschiedliche Komplikationsrate zu erwarten. Studien weisen darauf hin, dass die kardiale Funktion bei Patienten mit rechten Systemventrikel stärker beeinträchtigt ist als bei Patienten mit einem linken Systemventrikel. So beschreiben Anderson et. al. eine diastoli-

sche Dysfunktion von rechten Systemventrikeln im Vergleich zu linken Systemventrikeln nach Fontan-Operation (Anderson, Sleeper et al. 2008). Ohuchi et. al. zeigen zudem auf, dass die Ejektionsfraktion bei rechtem Systemventrikel deutlich geringer ausfällt als bei linkem Systemventrikel (Ohuchi, Yasuda et al. 2001). Iyengar et. al. konnten bestätigen, dass ein frühzeitiges Versagen der Fontan-Zirkulation bei Patienten mit rechtem Systemventrikel häufiger auftritt (Iyengar, Winlaw et al. 2014). Jedoch kommt nicht jede Studie zu diesem Ergebnis. Tweddell et. al. beschrieben im Jahr 2009 bei 256 Patienten im Follow-Up über 10 Jahre keinen signifikanten Unterschied zwischen linkem und rechtem Systemventrikel hinsichtlich Überleben der Patienten und Komplikationsrate (Tweddell, Nersesian et al. 2009). In einer aktuelleren Studie aus dem Jahr 2019 beschreiben West et. al. mit 137 Patienten ein signifikant schlechteres Outcome bei Patienten mit rechtem Systemventrikel. Dies zeigte sich sowohl hinsichtlich Tod und notwendiger Transplantation als auch bei weiteren Komplikationen wie PLE, Thrombosen, Arrhythmien und Plastischer Bronchitis (West, Maul et al. 2019).

### **1.7. Fragestellung und Zielsetzung**

Basierend auf der aktuellen Literatur setzte sich diese Arbeit zum Ziel, durch einen klinischen Vergleich die Hypothese einer schlechteren hämodynamischen Anpassung mit folgender nachweisbarer hepatischer Dysfunktion der Patienten mit rSV zu evaluieren.

Ziel der Arbeit ist ein retrospektiver Vergleich der Patienten mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom und Formen des UVH, entsprechend einem funktionellen rechten Systemventrikel, gegenüber Patienten mit einem Univentrikulären Herzen, welches anderen komplexen pädiatrischen Herzfehlern zugrunde liegt und einem linken Systemventrikel zugeordnet wird, hinsichtlich einer Beeinträchtigung der Leberfunktion.

Zeigen sich Unterschiede zwischen den Patienten mit einem rechten Systemventrikel (rSV) und Patienten mit einem linken Systemventrikel (ISV) hinsichtlich des zentralvenösen Druckes, als einem Risikofaktor für Rückstau in die Leber, in den ersten 5 postoperativen Tagen?



Unterscheiden sich die Patientengruppen (rSV/ISV) hinsichtlich der laborchemischen Leberparameter in den ersten 15 Tagen postoperativ (Kurzzeit-Follow-Up)?

Unterscheiden sich die Patientengruppen (rSV/ISV) hinsichtlich der laborchemischen Leberparameter im Langzeit-Follow-Up?

Zeigen sich in sonographischen Untersuchungsmethoden, inklusive Messung der Leberdichte, Unterschiede zwischen den Patientengruppen, insbesondere hinsichtlich des Auftretens von Aszites, einer Erweiterung der IVC oder Darstellung von fokalen Läsionen?

Da die Datenlage bisher einige interessante und wegweisende Studien beinhaltet, jedoch trotzdem noch keine einheitlichen Prozedere bzw. Empfehlungen bestehen, möchten wir mit dieser Übersichtsarbeit zur Datenlage beitragen. Viele der Patienten haben mittlerweile das Erwachsenenalter erreicht und es treten Spätfolgen des Fontan-Kreislaufes auf, die nur durch umfassende Datenlage und das Zusammenfassen unterschiedlichster Patientenkollektive erörtert werden können. Insbesondere um das zukünftige Follow-Up für schon operierte Patienten, aber auch für all die Patienten, die in den nächsten Jahren operiert werden zu optimieren, muss die Datenlage ständig erweitert werden. Nur so kann die bestmögliche medizinische Versorgung der Patienten ermöglicht werden.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Literaturrecherche**

Mit Hilfe von wissenschaftlicher Sekundärliteratur zu den kinderherzchirurgischen und kinderkardiologischen Grundlagen von Univentrikulären Herzen und der operativen Behandlung mittels Fontan-Operation, wurde anschließend eine umfassende Recherche zu den mit der Operation einhergehenden Komplikationen betrieben (pubmed, GoogleScholar). Hinsichtlich der Leberfunktion werden mit Rücksicht auf aktuellen Publikationen sinnvolle und dokumentierte Parameter zur Erfassung und Auswertung der Thematik und Fragestellung vorgeschlagen.

### **2.2. Patientenkollektiv**

In die Studie konnten 191 Patienten der Herzchirurgischen Klinik in Großhadern (Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München) einbezogen werden, die zwischen Januar 2003 und Dezember 2015 die Fontan-Operation vor Eintritt in das Schulalter in dieser Klinik erhalten haben. Das Kollektiv ist im Ergebnisteil beschrieben.

### **2.3. Einschlusskriterien**

Durch Sichtung des Aktenbestandes der Klinik für Herzchirurgie und Kinderkardiologie konnte eine vollständige und gezielte Auswahl der Patienten getroffen werden. Aus allen kinderherzchirurgischen und kinderkardiologischen Patienten wurden die ausgewählt, die eine Fontan-Operation erhalten haben. Während die Vorbehandlung sehr unterschiedlich war, erfolgte bei 191 dieser Kinder die Fontan-Operation in der Herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Somit wurde als erstes Einschlusskriterium die stattgefundene Fontan-Operation gewählt. Dabei war es ohne Relevanz für den Einschluss der Patienten, welche Diagnosen zur Durchführung der Operation führten oder welche Operationen vor der Fontan-Operation stattgefunden haben. Weiterhin wurde als Zeitraum der Operation die Zeit vom 01.01.2003 bis einschließlich 31.07.2014 gewählt. Zudem wurde als maximales Alter bei Fontan-Operation 6 Jahre festgesetzt und ältere Patienten aus der Erfassung ausgeschlossen.

## 2.4. Studiendesign

Das Design der Studie ist eine retrospektive, statistische Auswertung der Daten der behandelten Patienten in dem Zeitraum vom 01.01.2003 bis einschließlich 30.06.2017. Anhand der festgelegten Parameter, die die Operationen selbst, den Klinikaufenthalt im Anschluss und die stationäre oder ambulante Versorgung und Kontrolle nach Fontan-Operation umfassen, konnte eine vielseitige Tabelle erstellt und ausgewertet werden. Dementsprechend wurden alle Befunde der Patienten, wie klinische Parameter, Operationsberichte, Laborparameter, Echokardiografie, Abdomensonografie, Herzkatheteruntersuchung, FibroScan und Medikation, retrospektiv erfasst.

Da das Follow-Up für Patienten mit Fontan-Kreislauf bisher noch keinem zeitlichen Schema folgte, wurden im Rahmen der Studie Follow-Up-Zeiträume gewählt, um die erhobenen Daten nach einem einheitlichen Schema zu ordnen und auswerten zu können.

Nach Fontan-Operation wurden die ersten 15 Tage, soweit zu den ausgewählten Parametern eine Dokumentation erfolgte, in der Studie erfasst (Kurzzeit-Follow-Up).

Für den weiteren Behandlungsverlauf wurden folgende Zeiträume zur Zuordnung festgelegt (Langzeit-Follow-Up):

- |          |   |
|----------|---|
| 3. Monat | (1. Bis einschließlich 3. Monat nach der Fontan-Operation)  |
| 6. Monat | (4. Bis einschließlich 6. Monat nach der Fontan-Operation)  |
| 1. Jahr  | (7. Bis einschließlich 12. Monat nach der Fontan-Operation) |
| 3. Jahr  | (2. Bis einschließlich 3. Jahr nach der Fontan-Operation)   |
| 5. Jahr  | (4. Bis einschließlich 5. Jahr nach der Fontan-Operation)   |
| 10. Jahr | (6. Bis einschließlich 10. Jahr nach der Fontan-Operation)  |
| 13. Jahr | (11. Bis einschließlich 13. Jahr nach der Fontan-Operation) |

Falls für einen Patienten mehrere Untersuchungen in einem Zeitraum vorlagen, wurden die aktuellsten Daten für die Auswertung verwendet. Des Weiteren wurden niedergelassene Ärzte und kooperierende Kliniken kontaktiert, um wei-

tere und möglichst aktuelle Daten über ehemalige und nicht mehr vorstellig gewordene Patienten zu erhalten.

Medizinische Komorbiditäten und Diagnosen wurden anhand der in der Dokumentation vorliegenden Beschreibung determiniert.

Die kardialen Diagnosen und vor Fontan-Operation durchgeführte Operationen wurden dokumentiert und zur Definition des Patientenkollektives herangezogen.

Hinsichtlich der am Klinikum Großhadern durchgeführten Fontan-Operation wurden Alter, Gewicht, Größe, Art der Fontan-Operation (intrakardial vs. extrakardial), Prothesengröße sowie Mortalität dokumentiert.

Zudem wurden intraoperative Parameter wie Bypasszeit (min), Ischämiezeit (min), Reperfusionszeit (min), Kreislaufstillstand (min), Fenestrierung, Hypothermie, niedrigster Hämoglobinwert (g/dl) und Katecholaminpflichtigkeit erfasst.

Als Komplikationen intraoperativ wurden Blutungen, Verwachsungen, Kammerflimmern, Azidose, Hyponatriämie und Reanimation dokumentiert.

Um den postoperativen zeitlichen Verlauf zu vergleichen, wurden Dauer des Intensivaufenthaltes, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Revision, Failure, Reanimation, Todesfall und Transplantation erfasst.

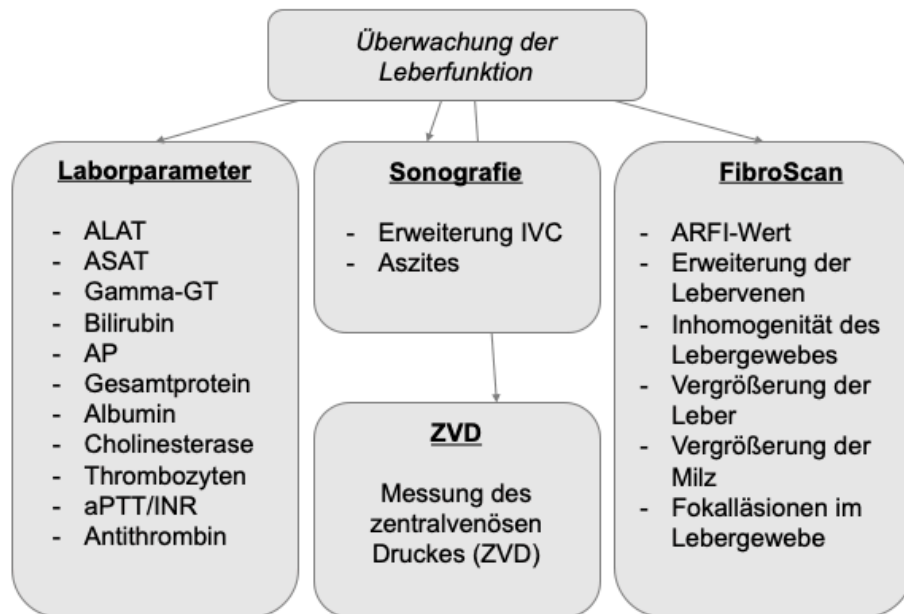
## **2.5. Verlaufsparemeter**

Um die Gesundheit des Patienten und insbesondere die Funktion der Leber zu beurteilen, gibt es im klinischen Alltag ein vielseitiges Spektrum an diagnostischen Möglichkeiten. Es wurden allgemeine medizinische Parameter wie Alter und Geschlecht sowie Größe und Gewicht zu allen Zeitpunkten dokumentiert.

Der Follow-Up-Zeitraum ist aufgeteilt in ein Kurzzeit-Follow-Up (15 Tage post-OP) und Langzeit-Follow-Up (3. Monat post-OP bis 13 Jahre post-OP).

### Erfassung der Leberfunktion im Verlauf

Die Erfassung und Auswertung der Daten hinsichtlich der Leberfunktion erfolgte in unterschiedlichen Bereichen, die in Abbildung 5: Parameter zur Überwachung der Leberfunktion als Übersicht dargestellt sind.



**Abbildung 5: Parameter zur Überwachung der Leberfunktion** Schematische Darstellung der Parameter, welche hinsichtlich der Untersuchung der Leberfunktion erfasst wurden.

Verschiedene Laborwerte, die eine Beurteilung bezüglich der Leberfunktion erlauben, wurden ausgewertet. Die Bestimmung erfolgte aus dem venösen Blut der Patienten und wurde im klinische Labor in Großhadern analysiert.

Eine Aussage über Leberparenchymschäden erlaubt die Bestimmung der Transaminasen (ASAT und ALAT), der Gamma-GT, des Bilirubin-Wertes und der Alkalischen Phosphatase. Hinweis auf eine Störung der Syntheseleistung der Leber geben Gerinnungsparameter (aPTT, INR), die Bestimmung der Cholinesterase, der Albumin-Wert sowie das Gesamteiweiß.

Als Referenzwerte wurden die Normwerte des Labors des Universitätsklinikums München in Großhadern herangezogen. Die verwendeten Referenzbereiche sind in Tabelle 1 dokumentiert.

**Tabelle 1: Referenzbereiche der Laborparameter** Übersicht über die Referenzbereiche des Klinikums Großhadern für erhobene Laborparameter

<b>Kenngroße</b>	<b>Referenzbereich</b>	<b>Einheit</b>
<b>Klinische Chemie</b>		
Gesamtprotein	6,0 - 8,0	g/dl
Albumin	3,5 - 5,0	g/dl
Bilirubin	≤ 1,0	mg/dl
ALAT	≤ 44	U/l
ASAT	≤ 55	U/l
Cholinesterase	5,00 - 10,00	kU/l
Gamma-GT	≤ 30	U/l
Alkalische Phosphatase	≤ 300	U/l
<b>Hämatologie</b>		
Hämoglobin	12,6 - 17,0	g/dl
Thrombozyten	150 - 440	G/l
<b>Gerinnung</b>		
INR	0,8 - 1,2	-
aPTT	34 - 44	sec
Antithrombin	80 - 120	%

Die Messung des ZVD erfolgte auf der Intensivstation in den ersten fünf Tagen postoperativ und wurde in der Überwachungskurve dokumentiert. Der ZVD entspricht dem Druck im rechten Vorhof oder dem Pulmonalarteriendruck. Der Normbereich liegt zwischen 1-9 mmHg.

Die sonografischen Befunde wurden aus den dokumentierten Berichten der Abdomen-Sonographie erhoben. Hierbei wurde eine Erweiterung der IVC sowie das Auftreten von Aszites im Bauchraum dokumentiert als Hinweise auf eine Stauung.

Die Ergebnisse der Leberdichtemessung mittels FibroScan wurden anhand der dokumentierten Berichte ausgewertet. Eine Übersicht der hinsichtlich der Leberfunktion erhobenen Parameter ist in Abb. 5 Parameter zur Überwachung der Leberfunktion dargestellt.

### Medikation der Patienten

Da ein Großteil der Patienten eine dauerhafte Medikation erhält, wurden die verordneten Medikamente zu den jeweiligen Zeitpunkten dokumentiert. Einige dieser Medikamente können die Leberfunktion beeinflussen und wurden daher in der Auswertung berücksichtigt und in die Diskussion miteinbezogen.

### Erfassung von anderen Komplikationen im Verlauf

Zur Vollständigkeit des Follow-Ups wurden auch weitere Komplikationen wie die Protein-Losing-Enteropathie und kardiale Funktionsstörungen wie Arrhythmien, detailliert erfasst. Hierzu finden sich aktuell zwei weitere Dissertationen in Arbeit, die sich gezielt mit dem Auftreten und der Entwicklung dieser Komplikationen auseinandersetzen.

## **2.6. Ethik-Antrag**

Die Operations- und Follow-Up-Daten der Patienten konnten nach Zulassung durch die Ethikkommission der LMU durch einen Antrag vom 09.11.2015 und eine Verlängerung des Antrages vom 25.07.2017 bis einschließlich 30.06.2017 erhoben und mit in die Studie einbezogen werden.

## **2.7. Statistik und Programme**

Die Erhebung der Daten erfolgte anhand einer mit spezifischen Parametern angelegten Tabelle im Programm Microsoft EXCEL Version 15.34. Die statistische Auswertung der Daten und Erstellung der Graphiken erfolgte mithilfe von Microsoft Excel Version 15.34, SPSS Statistics Version 24 und GraphPad Prism Version 5. Zur Prüfung einer Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test angewendet. Liegt eine Normalverteilung vor, ist der Mittelwert (inkl. Standardabweichung) angegeben. Sind die Ergebnisse nicht normalverteilt, wird der Median (inkl. 25%/75%-Quartile) genannt. Für die Auswertung der Datensätze wurden sowohl der paired-t-Test, im Fall einer Normalverteilung der Werte, als auch der Mann-Whitney-U-Test, falls keine Normalverteilung vorliegt, verwendet. Zur statistischen Beurteilung von Gruppenverteilungen wurde falls möglich ein Fischer's exact test verwendet und im Fall von Parametern mit mehr als zwei Gruppen ein Chi<sup>2</sup>-test verwendet. Das Signifikanzniveau lag bei  $p < 0,05$ .

Die schematischen Grafiken wurden sowohl mit Adobe Illustrator 23.1 als auch Microsoft PowerPoint Version 15.34 erstellt.

Für das Schreiben und die Ausarbeitung der Arbeit wurde Microsoft Office Word Version 15.34 verwendet.



## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Vorbemerkungen**

Da es sich um eine retrospektive Analyse der Daten handelt, konnte die Erhebung der Werte und Patientendaten nur aus den vorhandenen Dokumenten erfolgen. Die Untersuchung der Patienten erfolgte zum jeweiligen Zeitpunkt nicht nach einem einheitlichen Schema. Es ist zudem zu nennen, dass ein Mangel an Follow-Up-Dokumentation für einen Teil der Patienten vorliegt. Dies ist eine Folge der externen, kinderkardiologischen Betreuung vieler Patienten in anderen Kliniken. Viele Patienten unterschiedlicher Nationalitäten wurde im Zentrum in Großhadern operiert und anschließend in den Heimatländern medizinisch weiterbetreut. Zudem ist nicht auszuschließen, dass subjektiv gesündere Patienten die Follow-Up Untersuchungen nicht in dem Ausmaß wahrnehmen wie symptomatische Patienten. Eine Verzerrung hinsichtlich des Gesundheitsstatus der Patienten ist somit nicht vollständig auszuschließen.

### **3.2. Analyse des Patientenkollektives**

Das Patientenkollektiv bestand aus 191 Patienten, von denen 75 (39,3%) weiblich und 116 (60,7%) männlich sind. Weiterhin konnten die Patienten, basierend auf der ventrikulären Morphologie, in zwei Gruppen aufgeteilt werden. Die Beurteilung bezüglich der ventrikulären Morphologie erfolgte anhand der vorliegenden Diagnosen sowie der Angiografie- und Sonografie-Befunde.

Die häufigste Diagnose in der Gruppe der rechten SV stellte das Hypoplastische Linksherzsyndrom dar. Die häufigste Diagnose bei Patienten der ISV-Gruppe stellte die Trikuspidalklappenatresie dar. Eine ausführliche Aufstellung der Diagnosen ist in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2: Kardiale Diagnosen** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; DILV: Double Inlet Left Ventricle; DORV: Double Outlet Right Ventricle; HRHS: Hypoplastisches Rechtsherzsyndrom; AVSD: Atrioventrikulärer Septumdefekt

Diagnose	Gesamt (n=191)	rSV (n=131)	ISV (n=60)
<b>HLHS (n (%))</b>	103 (53,9)	103 (78,6)	-
<b>DILV (n (%))</b>	17 (8,9)	-	17 (28,3)
<b>DORV (n (%))</b>	25 (13,1)	25 (19,1)	-
<b>HRHS (n (%))</b>	16 (8,4)	-	16 (26,7)
<b>Trikuspidalklappenatresie (n (%))</b>	23 (12,0)	-	23 (38,3)
<b>Unbalancierter AVSD (n (%))</b>	7 (3,7)	3 (2,3)	4 (6,7)

In die erste Gruppe „rSV“ wurden 131 Patienten (68,6%) aufgenommen, bei denen die Diagnose eines morphologisch rechten Systemventrikels gestellt wurde, während die zweite Gruppe „ISV“ aus 60 Patienten (31,4%) mit einem morphologisch linken Systemventrikel bestand.

#### Dokumentation vor Fontan-Operation

Im Rahmen der Fontan-Palliation haben die Patienten in der Regel schon vor der Fontan-Operation chirurgische Interventionen erhalten. Diese wurden dokumentiert, sofern die Daten einsehbar waren. Eine Übersicht über die Voroperationen ist in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Übersicht über die Voroperationen** n: Anzahl

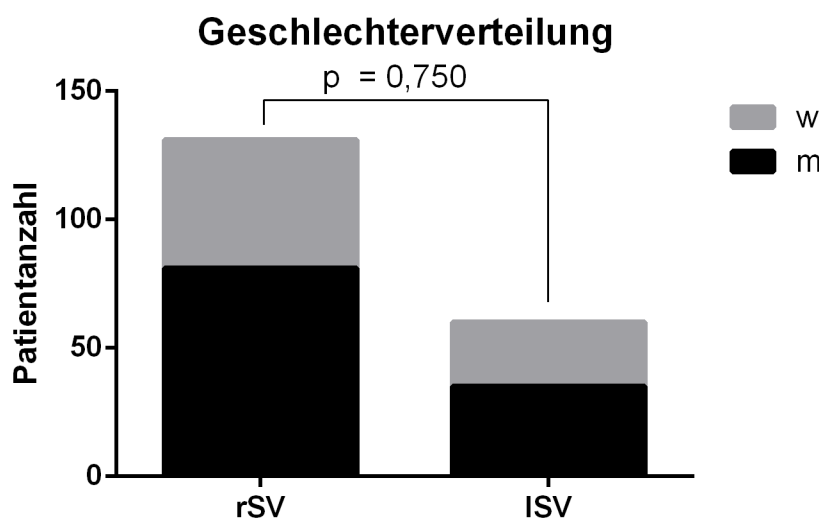
Parameter	gesamt (n=191)
<b>OP nach Norwood</b>	171
<b>Modifizierter BT-Shunt</b>	52
<b>Aortopulmonarer Shunt</b>	2
<b>PA-Banding</b>	20
<b>RV-PA-Conduit</b>	73
<b>Damus-Kaye-Stansel</b>	3
<b>Keine Dokumentation</b>	19

<b>Bidirektionale Cavopulmonale Anastomose</b>	139
<b>Hemifontan</b>	51
<b>Keine Dokumentation</b>	1

Zum Zeitpunkt der Fontan-Operation lassen sich signifikante Unterschiede in den Basisdaten finden. Eine Übersicht ist in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Vergleich der Basisdaten** Gemittelte Werte repräsentieren den Gruppenmedian mit Min-Max-Range in Klammern. ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; m: männlich; w: weiblich; y: Jahre; cm: Zentimeter; kg: Kilogramm

Parameter	gesamt (n=191)	rSV (n=131)	ISV (n=60)	p-Wert
<b>Geschlecht (m/w)</b>	116/75	81/50	35/25	0,7497
<b>Alter (y)</b>	2,8 (1,37 – 6,14)	2,65 (1,37 – 6,14)	3,03 (1,80 – 6,06)	0,0074
<b>Größe (cm)</b>	91 (74,0 – 116,7)	90 (74,0 – 115,0)	94 (84,0 – 116,7)	0,0017
<b>Gewicht (kg)</b>	12,6 (7,68 – 20,60)	12,5 (7,68 – 20,60)	12,65 (10,30 – 18,20)	0,1191

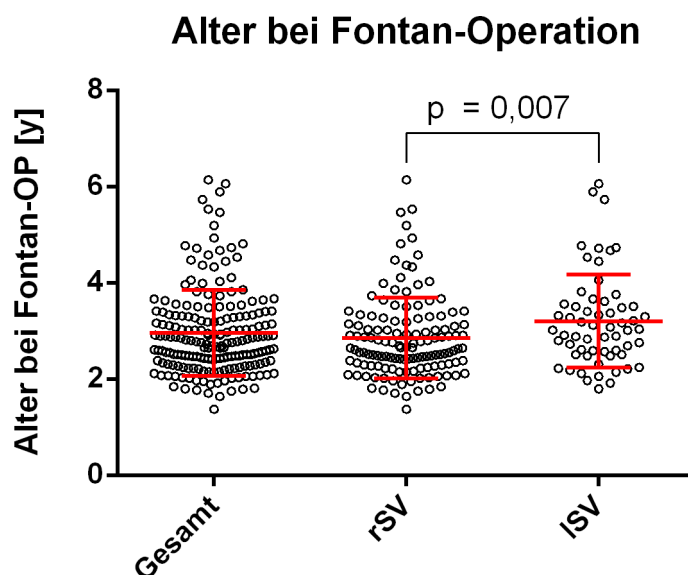


**Abbildung 6: Geschlechterverteilung** Darstellung der Geschlechterverteilung in den zwei Vergleichsgruppen (ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; m: männlich; w: weiblich)

Bezüglich der Geschlechterverteilung in den beiden Vergleichsgruppen fiel kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen auf ( $p=0,750$ ). Dies ist in Abb. 6 und Tabelle 5 Geschlechterverteilung dargestellt.

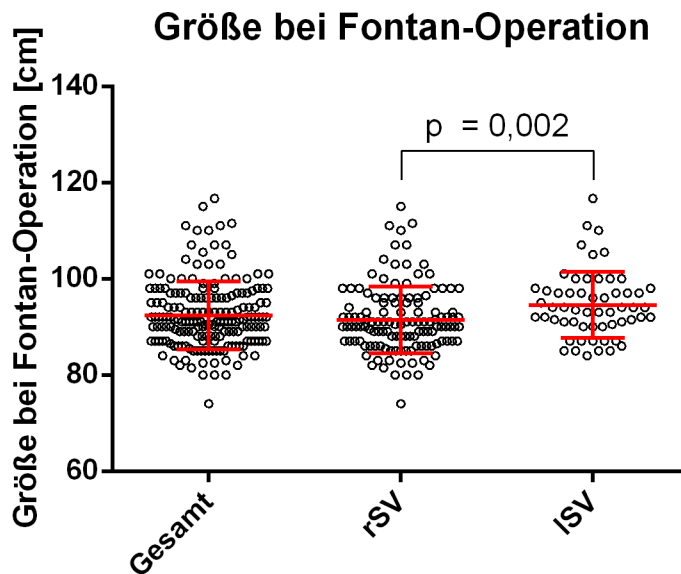
**Tabelle 5: Geschlechterverteilung** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl

Geschlecht	Gesamt (n=191)	rSV (n=131)	ISV (n=60)
Männlich (n (%))	116 (60,7)	81 (61,8)	35 (58,3)
Weiblich (n (%))	75 (39,3)	50 (38,2)	25 (41,7)



**Abbildung 7: Alter bei Fontan-Operation** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; y: Jahre

Beim Vergleich der Basisparameter zeigte sich eine Signifikanz bezüglich des Operationsalters in den beiden Gruppen. Patienten mit einer rechtsventrikulären Morphologie wurden signifikant früher operiert als Patienten mit einem ISV ( $p=0,007$ ). Dies ist grafisch in Abb. 7 Alter bei Fontan-Operation dargestellt.



**Abbildung 8: Größe bei Fontan-Operation** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; cm: Zentimeter

Weiterhin war ein signifikanter Unterschied bezüglich der Größe der Patienten bei Fontan-Operation ersichtlich ( $p=0,002$ ). Dies ist grafisch in Abb. 8 dargestellt. Ein Vergleich des Gewichtes der Patienten in den beiden Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,119$ ).

Zusätzlich wurde der Zeitraum bis zum letzten, aktuellsten Follow-Up betrachtet. Hier zeigte sich, dass der Follow-Up-Zeitraum seit Fontan-Operation bei der ISV-Gruppe signifikant länger war ( $p=0,009$ ). Dementsprechend fiel ein wesentlich höheres Alter bei letztem Follow-Up in der ISV-Gruppe auf ( $p=0,0001$ ). Dies ist in Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6: Vergleich bezüglich Alter bei letztem Follow-Up und Follow-Up-Zeitraum nach Fontan-Operation** Zeitliche Parameter repräsentieren den Gruppenmedian mit Min-Max-Range in Klammern. ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; m: Monate

Parameter	Gesamt (n=191)	rSV (n=131)	ISV (n=60)	p-Wert
Alter bei letztem Follow-Up (m)	42,33 (21,9 – 217,2)	36,97 (21,9 – 215,3)	57,07 (22,9 – 217,2)	<0,0001
Follow-Up nach Fontan (m)	1,50 (0,3 – 172,9)	1,43 (0,3 – 172,9)	14,22 (0,4 – 171,1)	0,0088

### 3.3. Vergleich der Voroperationen

Im Vergleich der Voroperationen fielen nur im Bereich der ersten Operationsstufe Signifikanzen auf. Patienten mit rSV erhielten signifikant häufiger eine Norwood-Operation ( $p=0,009$ ) und ein RV-PA-Conduit ( $p=0,001$ ). Patienten mit ISV erhielten im Vergleich häufiger einen modifizierten BT-Shunt ( $p=0,001$ ) und ein PA-Banding ( $p=0,002$ ). Bezüglich der zweiten Operationsstufe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der zwei Gruppen.

**Tabelle 7: Vergleich der Voroperationen** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl

Parameter	gesamt (n=191)	rSV (n=131)	ISV (n=60)	p-Wert
<b>OP nach Norwood</b>	171	123	48	0,0089
<b>Modifizierter BT-Shunt</b>	52	24	28	< 0,0001
<b>Aortopulmonarer Shunt</b>	2	1	1	0,5356
<b>PA-Banding</b>	20	6	14	0,002
<b>RV-PA-Conduit</b>	73	71	2	< 0,0001
<b>Damus-Kaye-Stansel</b>	3	0	3	0,0299
<b>Keine Dokumentation</b>	19	8	11	0,0165
<b>Bidirektionale Cavopulmonale Anastomose</b>	139	91	48	0,1616
<b>Hemifontan</b>	51	39	12	0,2170
<b>Keine Dokumentation</b>	1	1	0	1

### 3.4. Vergleich der Fontan-Operation

#### Methode der Fontan-Operation

**Tabelle 8: Vergleich bezüglich der Methode der Fontan-Operation** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; y: Jahre; mm: Millimeter

		gesamt	rSV	ISV	p-Wert
<b>Intrakardial</b>		142	94	48	0,2848
<b>Extrakardial</b>		98	37	12	
<b>Prothese</b>	14mm	4	3	1	0,1827
	16mm	30	16	14	
	18mm	100	67	33	
	20mm	5	5	0	

Im Vergleich der gewählten Methode der Fontan-Operation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen rSV und ISV. Auch bezüglich der Auswahl der Prothesen bei einer intrakardialen Operation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der notwendigen Prothesengröße.

#### Intraoperative Parameter

Die Bypasszeit lag im Gesamtkollektiv im Durchschnitt bei 58,5 min. Im Vergleich der zwei Gruppen fand sich bezüglich der Bypasszeit kein signifikanter Unterschied.

Auch bezüglich der Parameter Ischämie- und Reperfusionszeit sowie Zeit des Kreislaufstillstands zeigten sich in den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Alle Parameter sind in Tabelle 9 aufgeführt.

**Tabelle 9: Vergleich der intraoperativen Daten** Parameter mit Zeit- oder Konzentrationsangaben repräsentieren den Gruppenmedian mit Min-Max-Range in Klammern. ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl, min: Minuten

Parameter	gesamt (n=191)	rSV (n=131)	ISV (n=60)	p-Wert
<b>Bypasszeit (min)</b>	58,5 (23 – 373)	57 (23 – 373)	62 (28 – 178)	0,4272
<b>Ischämiezeit (min)</b>	30,5 (5 – 75)	31 (14 – 52)	26 (5 – 75)	0,4525
<b>Reperfusionszeit (min)</b>	19 (6 – 163)	19,5 (6 – 163)	19 (7 – 78)	0,6419
<b>Median Kreislaufstillstand (min)</b>	50 (48 – 52)	52 (52 – 52)	48 (48 – 48)	-
<b>Fenestrierung (n)</b>	53	40	13	0,2270
<b>Hypothermie (n)</b>	151	103	48	1
<b>Niedrigster Hämoglobin- Wert (g/dl)</b>	8,4 (5,9 – 12,0)	8,4 (5,9 – 11,8)	8,5 (6,4 – 12,0)	0,4711
<b>Katecholaminpflichtigkeit (n)</b>	155	105	50	0,6926

#### Intraoperative Komplikationen

**Tabelle 10: Vergleich der intraoperativen Komplikationen** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl

Parameter	Gesamt (n=191)	rSV (n=131)	ISV (n=60)	p-Wert
<b>Blutung</b>	4	3	1	1
<b>Verwachsung</b>	6	1	5	0,0123
<b>Kammerflimmern</b>	2	1	1	0,5307
<b>Azidose</b>	2	1	1	0,5307
<b>Hyponatriämie</b>	1	1	0	1
<b>Reanimation</b>	1	1	0	1

Im Vergleich der dokumentierten intraoperativen Komplikationen bei Fontan-Operation war die statistische Auswertung aufgrund sehr niedriger Fallzahlen erschwert. Lediglich im Vergleich hinsichtlich Verwachsungen zeigten sich signifikant häufiger bei Patienten mit einer linksventrikulären Morphologie Verwachsungen.



### Postoperative Komplikationen im Kurzzeitverlauf

**Tabelle 11: Vergleich der postoperativen Komplikationen** Zeitliche Parameter repräsentieren den Gruppenmedian mit Min-Max-Range in Klammern. ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; d: Tage

Parameter	gesamt (n=191)	rSV (n=131)	ISV (n=60)	p-Wert
<b>Intensivstationsaufenthalt (d)</b>	8 (0 – 137)	8 (0 – 137)	7 (0 – 22)	0,0135
<b>Krankenhausaufenthalt (d)</b>	18 (8 – 144)	20 (9 – 144)	16 (8 – 29)	0,0023
<b>Revision (n)</b>	4	4	0	0,3106
<b>Failure (n)</b>	6	5	1	0,6671
<b>Failure temporär (n)</b>	4	3	1	1
<b>Reanimation (n)</b>	3	3	0	0,5531
<b>Todesfall (n)</b>	1	1	0	1
<b>Transplantation (n)</b>	0	0	0	-

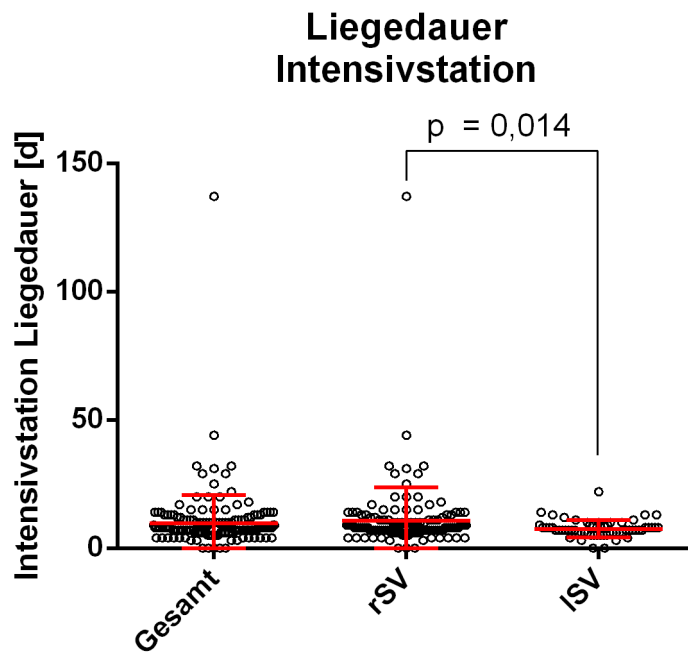
Bezüglich der postoperativen Komplikationen zeigte sich, dass alle dokumentierten Komplikationen häufiger in der rSV-Gruppe auftraten. Statistisch betrachtet zeigten sich aufgrund der Größe der Gruppe jedoch keine Signifikanzen im Vergleich der zwei Gruppen.

Revisionen und Reanimationen traten lediglich in der rSV-Gruppe auf. In der ISV-Gruppe sind keine Reanimationen dokumentiert.

In unserem Kollektiv wurde nur ein Todesfall dokumentiert. Bis zum Endzeitpunkt der Datenerhebung war keine Transplantation dokumentiert.

### Liegedauer auf der Intensivstation

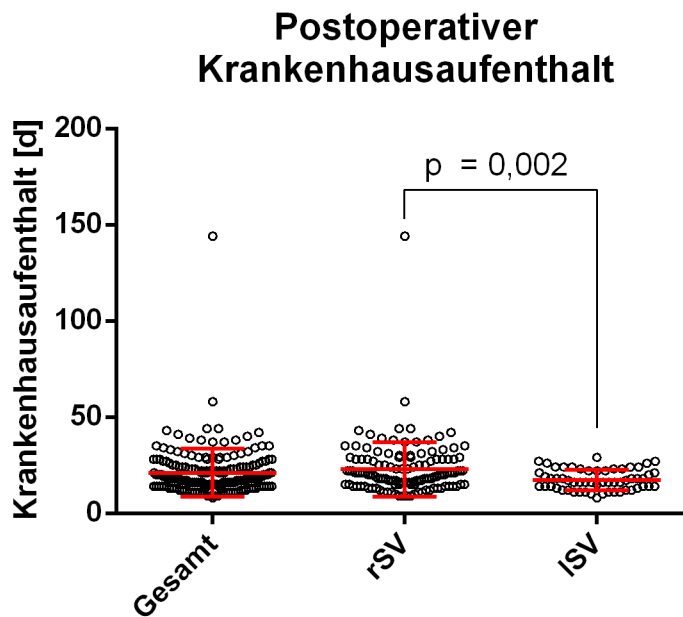
Bei der Analyse der Liegezeit auf der Intensivstation zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Patientengruppen. Patienten der rSV-Gruppe wurden signifikant länger auf der Intensivstation versorgt ( $p=0,014$ ), wie in Abbildung 9 dargestellt ist. Hierbei ist ein Patient mit einer postoperativen Liegedauer auf der Intensivstation von mehr als einhundert Tagen in der rSV-Gruppe auffällig.



**Abbildung 9: Liegedauer auf Intensivstation** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage

#### Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes

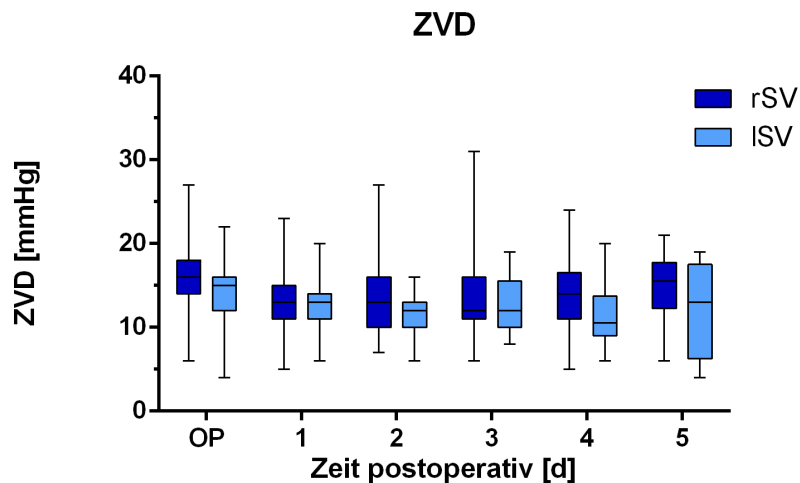
Auch in der Gesamtdauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen ( $p=0,002$ ). Patienten der rSV-Gruppe hatten einen längeren stationären Aufenthalt bis zur Entlassung als Patienten der ISV-Gruppe. Hierbei ist ein Patient mit einem postoperativen Krankenhausaufenthalt von mehr als einhundert Tagen in der rSV-Gruppe auffällig. Dies ist in Abbildung 10 dargestellt.



**Abbildung 10: Postoperativer Krankenhausaufenthalt** lSV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage

### 3.5. Vergleich des Zentralvenösen Druckes

Zuerst wurden die zwei Gruppen (lSV und rSV) hinsichtlich des gemessenen ZVD am OP-Tag und in den 5 Tagen postoperativ verglichen. Hierbei waren, wie aus Abbildung 11 im Kurzzeitverlauf ersichtlich, sowohl am OP-Tag ( $p=0,001$ ) als auch an den Folgetagen (Tag 2 mit  $p=0,048$  und Tag 4 mit  $p=0,026$ ) die beiden Gruppen signifikant unterschiedlich. An den Tagen 1, 3 und 5 postoperativ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.



**Abbildung 11: ZVD im Kurzzeitverlauf** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; ZVD: Zentralvenöser Druck

**Tabelle 12: Vergleich des ZVD im Kurzzeitverlauf** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; ZVD: Zentralvenöser Druck

ZVD (mmHg)	Gesamt (n=191)	rSV (n=131)	ISV (n=60)	p-Wert
OP-Tag	15 (4 – 27)	16 (6 – 27)	15 (4 – 22)	0,0009
Tag 1	13 (5 – 23)	13 (5 – 23)	13 (6 – 20)	0,1664
Tag 2	12 (6 – 27)	13 (6 – 16)	12 (6 – 16)	0,0475
Tag 3	12 (6 – 31)	12 (6 – 31)	12 (8 – 19)	0,4911
Tag 4	13 (5 – 24)	14 (5 – 24)	11 (6 – 20)	0,0256
Tag 5	15 (4 – 21)	15 (4 – 21)	13 (4 – 19)	0,4523

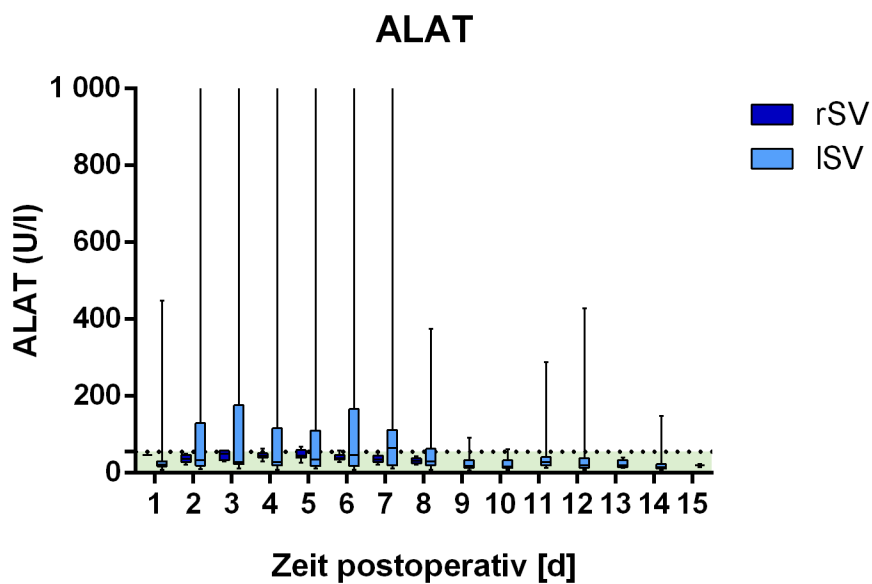
### 3.6. Vergleich der laborchemischen Leberparameter im Kurzzeitverlauf nach Fontan-Operation

#### Anzeichen für Leberparenchymschäden:

##### Vergleich der ALAT

Die laborchemische Analyse der ALAT war für Tag 2 ( $p=0,024$ ), Tag 3 ( $p=0,035$ ) Tag 4 ( $p=0,007$ ), Tag 5 ( $p=0,028$ ), Tag 8 ( $p=0,011$ ), Tag 9 ( $p=0,008$ ) und Tag 13 ( $p=0,029$ ) für die beiden Gruppen signifikant unterschiedlich. Für die weiteren Tage des Kurzzeitverlaufes konnten in der Auswertung keine Sig-

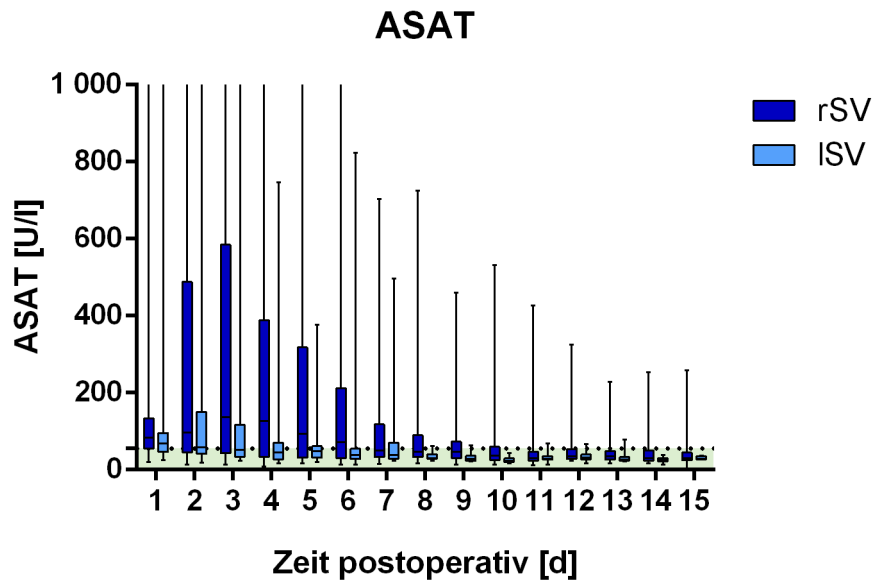
nifikanzen festgestellt werden. Das Verhalten der ALAT-Werte wird in Abbildung 12 grafisch dargestellt.



**Abbildung 12: ALAT im Kurzzeitverlauf** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage; ALAT: Alaninaminotransferase

### Vergleich der ASAT

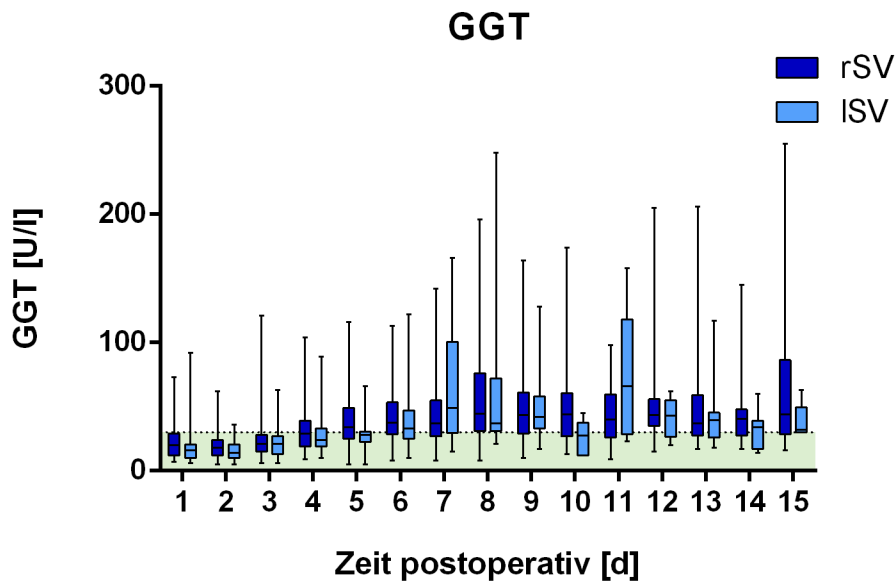
Die laborchemische Analyse der ASAT ergab für Tag 2 ( $p=0,008$ ), Tag 3 ( $p=0,008$ ), Tag 4 ( $p=0,001$ ), Tag 5 ( $p=0,020$ ) und Tag 6 ( $p=0,044$ ) signifikante Unterschiede für die beiden Gruppen. Dies wird grafisch in Abbildung 13 dargestellt. Für die weiteren Tage im Kurzzeitverlauf konnten keine Signifikanzen festgestellt werden.



**Abbildung 13: ASAT im Kurzzeitverlauf** lSV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage; ASAT: Aspartataminotransferase

#### Vergleich der Gamma-GT

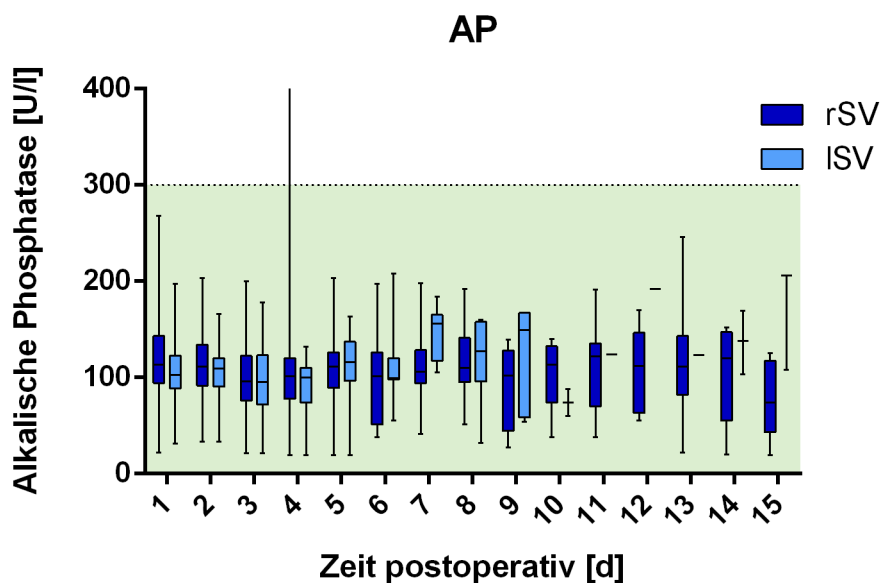
Im Vergleich der Gruppen hinsichtlich der Messung der GGT zeigten sich sowohl am Tag 5 ( $p=0,029$ ) als auch am Tag 7 ( $p=0,022$ ) postoperativ signifikante Werte. Für die weiteren Tage im Kurzzeitverlauf konnten keine Signifikanzen festgestellt werden.



**Abbildung 14: Gamma-GT im Kurzzeitverlauf** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage; GGT: Gammaglutaryltransferase

#### Vergleich der AP

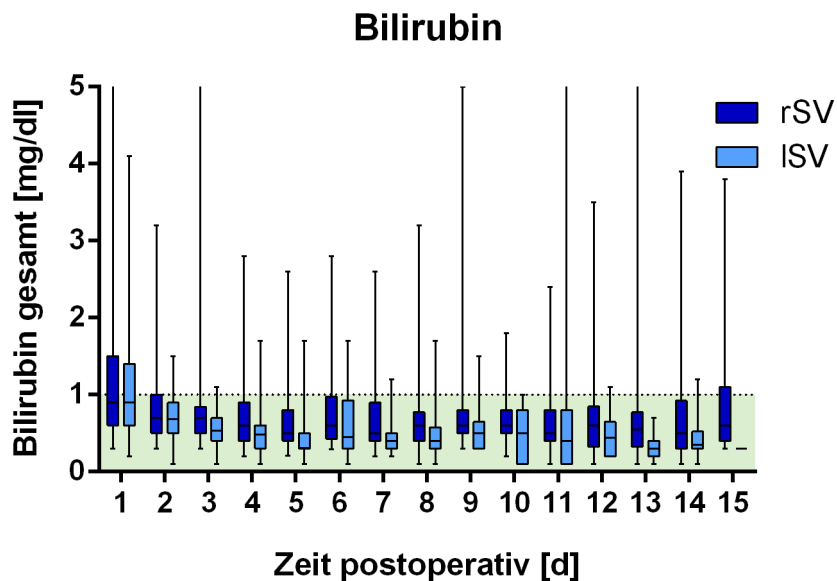
Bei der Messung der AP war nur am Tag 7 ( $p=0,020$ ) postoperativ ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen festzustellen. Für alle weiteren Tage im Kurzzeitverlauf lassen sich keine signifikanten Werte auswerten.



**Abbildung 15: Alkalische Phosphatase im Kurzzeitverlauf** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage; AP: Alkalische Phosphatase

### Vergleich des Bilirubins

Im Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich der laborchemischen Messung des Bilirubin-Spiegel zeigten sich lediglich am Tag 2 ( $p=0,038$ ), Tag 4 ( $p=0,007$ ) und Tag 7 ( $p=0,024$ ) signifikante Werte. Für alle weiteren Tage im Kurzzeitverlauf konnten keine signifikanten Werte festgestellt werden.



**Abbildung 16: Bilirubin im Kurzzeitverlauf** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage

### Störung der Synthesefunktion der Leber:

#### aPTT

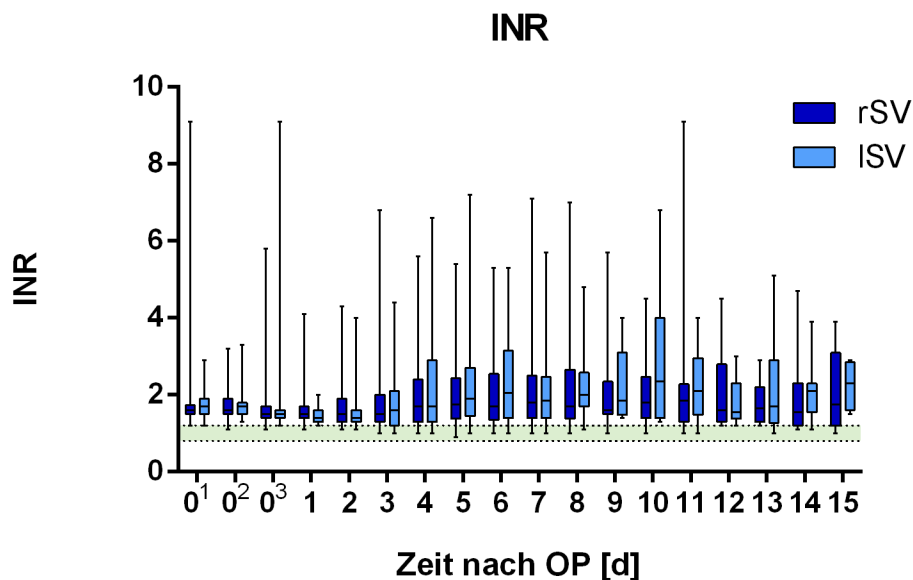
Beim Vergleich der laborchemischen Bestimmung der aPTT war lediglich für Tag 6 ( $p=0,043$ ) ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen festzustellen. Für alle weiteren Tage im Kurzzeitverlauf konnte kein signifikanter Unterschied der Werte ermittelt werden.

#### INR

Für das Gesamtkollektiv fiel im Kurzzeitverlauf eine Erhöhung der INR über den Normwertbereich auf. Dies trifft für den gesamten Kurzzeitverlauf zu. Dies ist in Abbildung 17 dargestellt.



Hinsichtlich der Bestimmung der INR zeigte sich lediglich am Tag 1 ( $p=0,040$ ), Tag 6 ( $p=0,037$ ) und Tag 10 ( $p=0,030$ ) signifikanter Unterschied der Werte. Für alle weiteren Tage im Kurzzeitverlauf konnten keine signifikanten Werte ermittelt werden.



**Abbildung 17: INR im Kurzzeitverlauf** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage; INR: International Normalized Ratio

#### Antithrombin

Im Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich der laborchemischen Bestimmung von Antithrombin zeigten sich lediglich am Tag 4 ( $p=0,0003$ ) signifikante Werte. Für alle weiteren Tage im Kurzzeitverlauf konnte kein signifikanter Unterschied der Werte ermittelt werden.

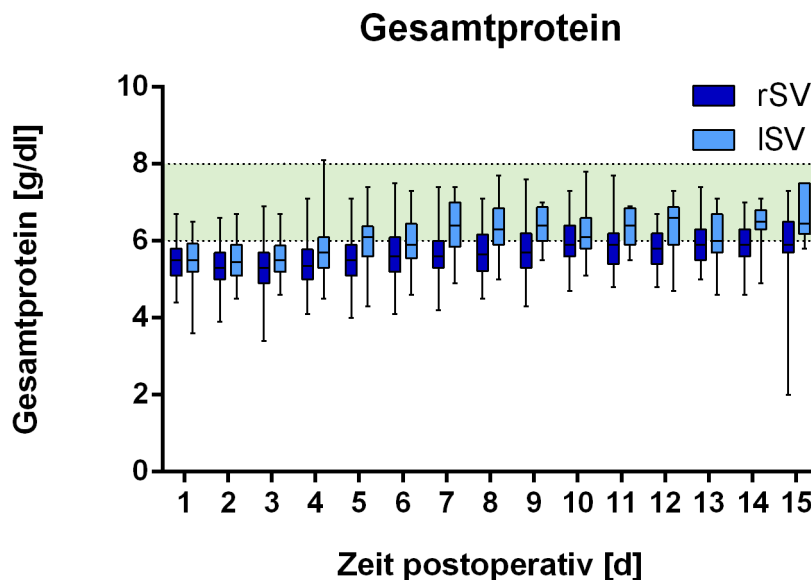
#### Cholinesterase

Hinsichtlich der laborchemischen Bestimmung der Cholinesterase konnte lediglich am Tag 4 ( $p=0,048$ ) ein signifikanter Unterschied der Werte festgestellt werden. Für alle weiteren Tage im Kurzzeitverlauf konnten keine Signifikanzen ermittelt werden.

#### Vergleich des Gesamtproteins

Im Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich der Bestimmung des Gesamtproteins zeigten sich an Tag 2 ( $p=0,034$ ), Tag 3 ( $p=0,002$ ), Tag 4 ( $p=0,001$ ), Tag 5 ( $p=0,001$ ), Tag 7 ( $p=0,001$ ), Tag 8 ( $p=0,001$ ), Tag 9 ( $p=0,009$ ), Tag 11

( $p=0,028$ ), Tag 12 ( $p=0,004$ ) und Tag 14 ( $p=0,043$ ) postoperativ signifikante Werte. Für alle weiteren Tage im Kurzzeitverlauf konnten keine signifikanten Werte ermittelt werden. Der Kurzzeitverlauf des Gesamtproteins ist in Abbildung 18 dargestellt.



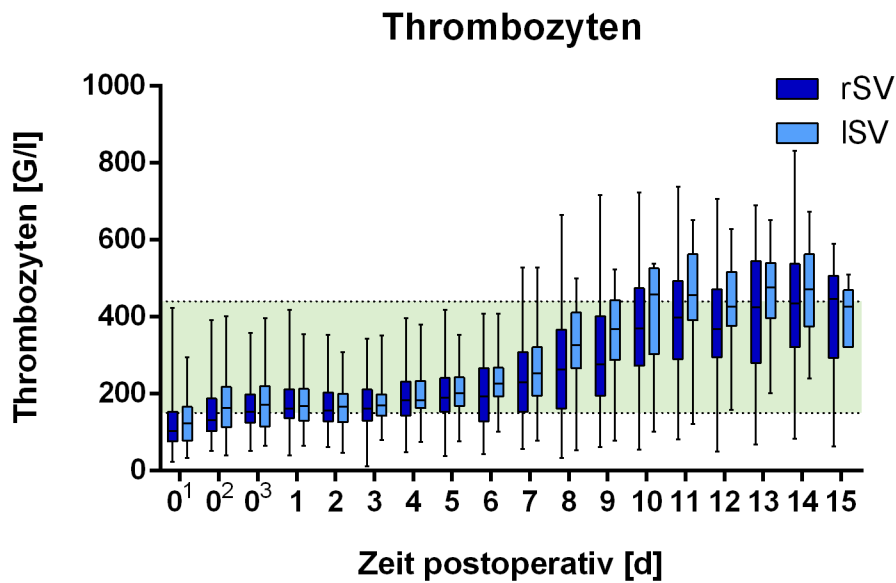
**Abbildung 18: Gesamtprotein im Kurzzeitverlauf** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage

### Vergleich des Albumins

Im Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich der Bestimmung des Albumin-Wertes zeigten sich an Tag 5 ( $p=0,005$ ), Tag 7 ( $p=0,001$ ) und Tag 8 ( $p=0,001$ ) signifikante Werte. Für alle weiteren Tage im Kurzzeitverlauf konnten keine signifikanten Werte ermittelt werden.

### Thrombozyten

Im Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich der Bestimmung der Thrombozyten zeigten sich am OP-Tag ( $p=0,048$ ) signifikante Werte. Für alle weiteren Tage im Kurzzeitverlauf konnten keine signifikanten Werte ermittelt werden. Der Verlauf der Thrombozyten ist in Abbildung 20 grafisch dargestellt.



**Abbildung 19: Thrombozyten im Kurzzeitverlauf** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage

### 3.7. Medikamentöse Therapie im Kurzzeitverlauf

Die medikamentöse Therapie gestaltet sich sehr unterschiedlich auf die Bedürfnisse der Patienten abgestimmt. Für Suprarenin, ACE-Hemmer, ASS und AT III zeigten sich in den Gruppen signifikante Unterschiede in der Medikamentenverordnung. Bei allen weiteren Medikamenten waren keine signifikanten Unterschiede aufzuzeigen.

**Tabelle 13: Vergleich der medikamentösen Therapie im Kurzzeitverlauf** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; ASS: Acetylsalicylsäure; ACE-Hemmer: Angiotension-Converting-Enzyme-Hemmer; HA: Humanalbumin; NO: Stickstoffmonoxid; EK: Erythrozytenkonzentrat; FFP: Fresh-Frozen-Plasma; TK: Thrombozytenkonzentrat; HAES: Hydroxyethylstärke

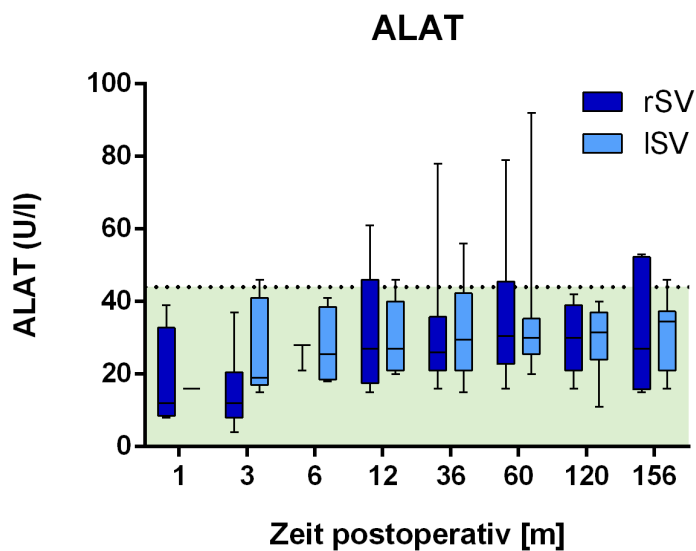
Medikamente	gesamt (n=191)	rSV (n=131)		ISV (n=60)		p-Wert
		Ja	Nein	Ja	Nein	
Suprarenin	184	52	74	35	23	0,0178
Noradrenalin	184	3	123	4	54	0,2092
Dopamin	183	32	93	8	50	0,0849
Dobutamin	184	19	110	6	52	0,8081
Milirinon	183	97	28	45	13	1,0000
Sildenafil	184	9	117	1	57	0,1744
Antibiotika	184	126	0	58	0	1,0000
Diuretika	184	126	0	58	0	1,000
ACE-Hemmer	184	39	87	7	51	0,0059
Beta-Blocker	186	2	126	2	56	0,5899
Antiarrhythmika	184	11	115	4	54	0,7788
Heparin	189	131	0	58	0	1,0000
Marcumar	184	95	31	49	9	0,1834
ASS	184	40	86	10	48	0,0496
Glucocorticoide	184	33	93	18	40	0,5951
Humanalbumin	183	65	60	18	40	0,0105
NO	184	10	116	3	55	0,7577
Ilomidin	190	6	126	0	58	0,1800
Elektrolytausgleich	182	123	2	57	0	1,0000
Biseko	182	64	61	22	35	0,1495
EK	179	40	85	20	34	0,6051
FFP	179	64	61	22	32	0,2539
TK	179	22	103	4	50	0,1047
HAES	179	29	95	10	45	0,5567
Antithrombin III	179	92	32	32	23	0,0365

### 3.8. Vergleich der laborchemischen Leberparameter im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation

#### Laborchemische Anzeichen für Leberparenchymschäden:

### Vergleich der ALAT

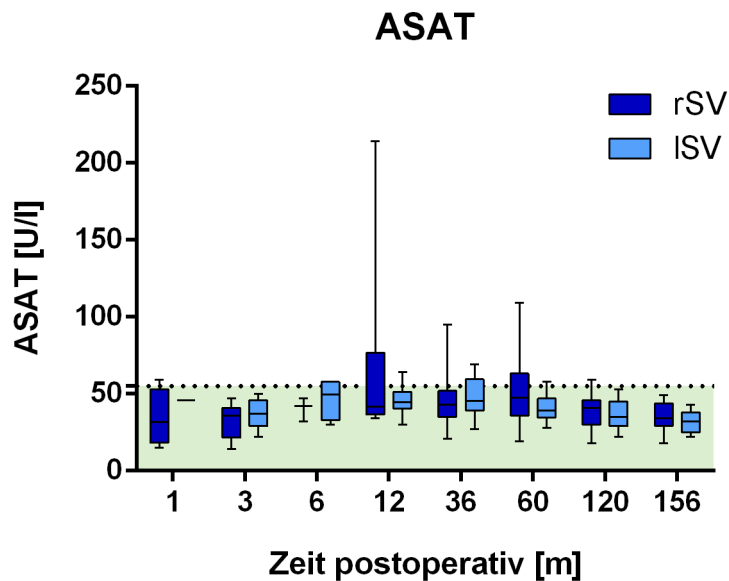
Im Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich der laborchemischen Bestimmung der ALAT konnten im Langzeitverlauf nach FO keine signifikanten Werte ermittelt werden. Der Langzeitverlauf der ALAT ist in Abbildung 19 grafisch dargestellt.



**Abbildung 20: ALAT im Langzeitverlauf** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; m: Monate; ALAT: Alaninaminotransferase

### Vergleich der ASAT

Im Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich der laborchemischen Bestimmung der ASAT konnten im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation keine signifikanten Werte ermittelt werden. In Abbildung 20 ist der Verlauf der ASAT-Werte grafisch dargestellt.



**Abbildung 21: ASAT im Langzeitverlauf** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; m: Monate; ASAT: Aspartataminotransferase

#### Vergleich der GGT

Im Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich der laborchemischen Bestimmung der GGT konnten im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation nur im 5-Jahres-FU eine Signifikanz ( $p=0,046$ ) festgestellt werden. Für alle weiteren Zeitpunkt konnten keine signifikanten Werte ermittelt werden.

#### Vergleich der AP

Im Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich der laborchemischen Bestimmung der AP konnten im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation lediglich im 10-Jahres-FU eine Signifikanz ( $p=0,026$ ) festgestellt werden. Für alle weiteren FU-Zeitpunkte konnten keine signifikanten Werte ermittelt werden.

#### Vergleich des Bilirubins

Im Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich der laborchemischen Bestimmung des Bilirubin-Spiegels konnten im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation keine signifikanten Werte ermittelt werden.

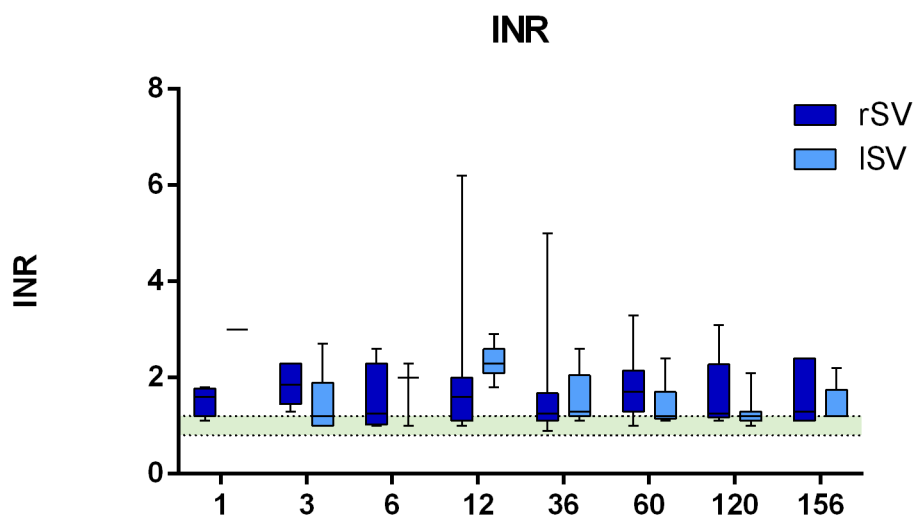
#### Laborchemische Beurteilung einer Störung der Synthesefunktion der Leber:

### aPTT

Im Vergleich der Gruppen hinsichtlich der aPTT war lediglich im 5-Jahres-FU ( $p=0,044$ ) und im 10-Jahres-FU ( $p=0,004$ ) eine Signifikanz festzustellen. In der Analyse der weiteren Werte konnte für den Langzeitverlauf nach Fontan-Operation kein signifikanter Wert ermittelt werden.

### INR

Für das gesamte Kollektiv ist die INR als erhöht zu betrachten. Dies ist aus Abbildung 23 ersichtlich. Im Vergleich der Gruppen hinsichtlich der INR war im 10-Jahres-FU ( $p=0,020$ ) eine Signifikanz festzustellen. In der Analyse der weiteren Werte konnte für den Langzeitverlauf nach Fontan-Operation kein signifikanter Wert ermittelt werden.



**Abbildung 22: INR im Langzeitverlauf** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; m: Monate; INR: International Normalized Ratio

### Antithrombin

Im Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich der laborchemischen Bestimmung der Antithrombin konnten im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation keine signifikanten Werte ermittelt werden.

### Cholinesterase

Die Daten im Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich der laborchemischen Bestimmung der Cholinesterase waren sehr lückenhaft. In der Analyse der vor-

handenen Werte konnte für den Langzeitverlauf nach Fontan-Operation kein signifikanter Wert ermittelt werden.

### Gesamtprotein

Im Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich der laborchemischen Bestimmung des Gesamtprotein-Wertes konnten im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation keine signifikanten Werte ermittelt werden.

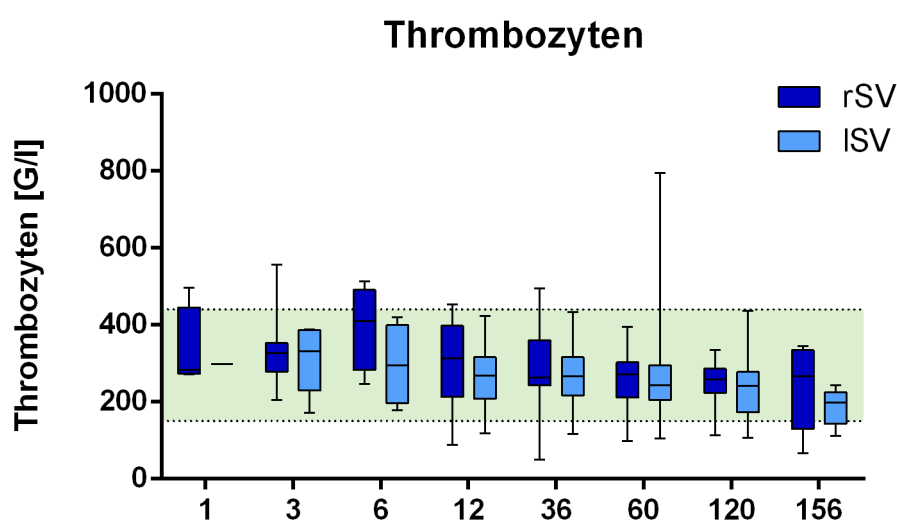
### Albumin

Im Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich der laborchemischen Bestimmung des Albumin-Wertes konnten im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation keine signifikanten Werte ermittelt werden.

### Thrombozyten

Im Langzeitverlauf der Thrombozyten fällt für beide Gruppe ein Abfall der Thrombozyten in den unteren Normbereich auf. Gelegentlich ist auch eine Thrombozytopenie zu verzeichnen. Dies ist Abbildung 24 zu entnehmen.

Im Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich der laborchemischen Bestimmung des Thrombozyten-Wertes konnten im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation keine signifikanten Werte ermittelt werden.



**Abbildung 23: Thrombozyten im Langzeitverlauf** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; m: Monate



### 3.9. Sonografische Untersuchungen im Langzeitverlauf

#### Vergleich hinsichtlich einer Erweiterung der IVC

Eine Erweiterung der IVC (Vena cava inferior) im abdominellen Ultraschall kann ein Hinweis auf ein Stauungsgeschehen im Kreislauf zwischen Herz und Leber sein. In der Analyse unserer Daten zeigte sich präoperativ der Fontan-Operation ein signifikanter Unterschied der Gruppen. Bei der rSV-Gruppe zeigten präoperativ 16% der Patienten eine Erweiterung der IVC während bei der ISV-Gruppe nur 3% der Patienten eine Erweiterung der IVC aufwiesen.

Im postoperativen Ultraschall und in der Entlassungsuntersuchung zeigte sich kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen. Ebenso zeigte sich im Follow-Up der Patienten im Langzeitverlauf zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied der Gruppen.

Dies ist in Tabelle 14 zusammenfassend dargestellt.

**Tabelle 14: Vergleich hinsichtlich einer sonografischen Erweiterung der IVC** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; IVC: Vena cava inferior

Erweiterung der IVC	gesamt (n=191)	rSV (n=131)		ISV (n=60)		p-Wert
		Ja	Nein	Ja	Nein	
<b>Prä OP</b>	191	21	110	2	58	0,0148
<b>Post OP</b>	191	12	119	2	58	0,2321
<b>Entlassung</b>	191	22	109	7	53	0,3953
<b>Monat 3</b>	80	3	43	1	33	0,6329
<b>Monat 6</b>	77	3	42	0	32	0,2618
<b>Jahr 1</b>	77	4	40	0	32	0,1338
<b>Jahr 3</b>	74	3	40	4	27	0,4430
<b>Jahr 5</b>	61	3	28	5	25	0,4729
<b>Jahr 10</b>	45	3	18	1	23	0,3257
<b>Jahr 13</b>	21	0	7	6	8	0,0609

### Vergleich hinsichtlich des Auftretens von Aszites

Das Auftreten von Aszites kann ein Hinweis auf einer Störung der Leberfunktion sein. Aszites lässt sich im abdominellen Ultraschall nachweisen. Im Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des Nachweises von Aszites im Ultraschall zeigte sich im Kurzzeitverlauf noch im Langzeitverlauf ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen. Dies ist in Tabelle 15 zusammenfassend dargestellt.

**Tabelle 15: Vergleich hinsichtlich der sonografischen Darstellung von Aszites** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl

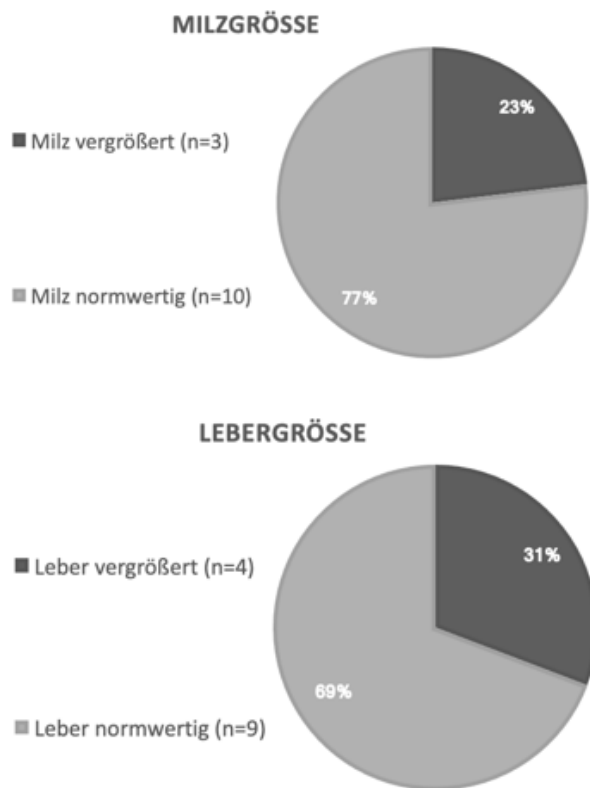
Aszites	gesamt (n=191)	rSV (n=131)		ISV (n=60)		p-Wert
		Ja	Nein	Ja	Nein	
<b>Post OP Stufe 1</b>	88	8	50	1	29	0,1579
<b>Post OP Stufe 2</b>	111	0	69	0	42	1,0000
<b>Tag 0</b>	187	42	87	15	43	0,3946
<b>Tag 1</b>	187	46	83	14	44	0,1305
<b>Tag 2</b>	187	37	92	13	45	0,4752
<b>Tag 3</b>	187	30	89	7	51	0,0498
<b>Tag 4</b>	186	25	103	3	55	0,0136
<b>Tag 5</b>	185	21	106	5	53	0,1769
<b>Tag 6-9</b>	182	18	108	4	52	0,2217
<b>Tag 10-16</b>	148	10	96	6	36	0,3909
<b>Tag 17-23</b>	88	5	59	1	23	1,0000
<b>Tag 24-30</b>	44	4	31	0	9	0,5661
<b>Monat 3</b>	86	1	51	0	34	1,0000
<b>Monat 6</b>	78	2	43	0	33	0,5055
<b>Jahr 1</b>	77	1	43	1	32	1,0000
<b>Jahr 3</b>	75	2	41	0	32	0,5041
<b>Jahr 5</b>	60	1	30	0	29	1,0000
<b>Jahr 10</b>	45	1	21	1	22	1,0000
<b>Jahr 13</b>	22	0	9	0	13	1,0000

### **3.10. Leberdichtemessung im Langzeitverlauf**

Im FibroScan zeigte sich die ARFI-Ausbreitungsgeschwindigkeit bei 100% (13/13) der untersuchten Patienten erhöht.

Weiterhin wurden in der anschließenden sonografischen Untersuchung die Größe von Milz und Leber beurteilt. Die Milz wurde bei 23% der Patienten (3/13) als vergrößert eingestuft. Die Größe der Leber wurde bei 31% der Pati-

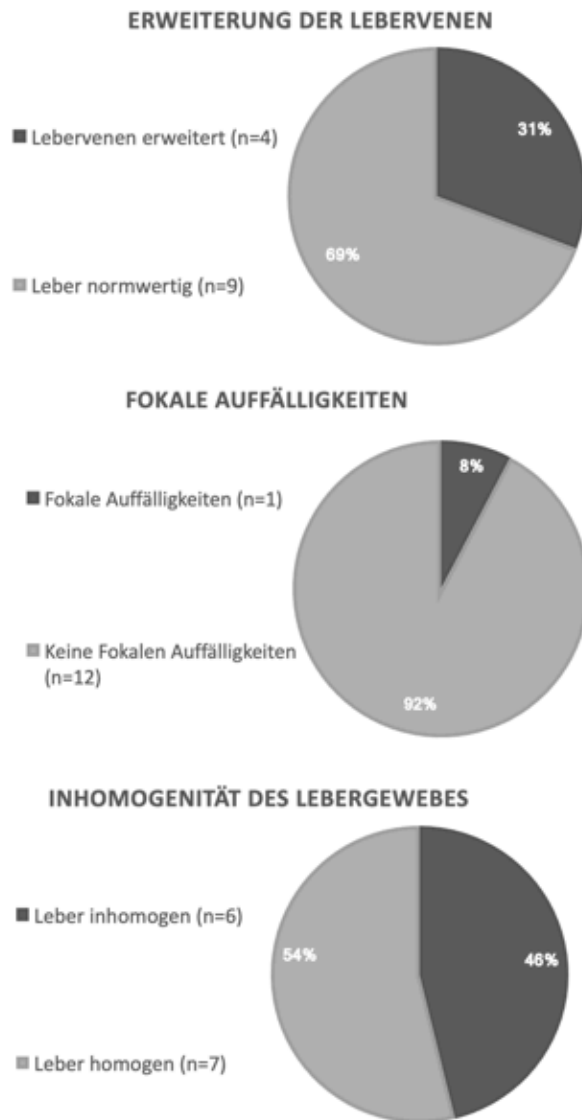
enten (4/13) als vergrößert eingestuft. Dies ist grafisch in Abbildung 25 dargestellt.



**Abbildung 24: Bestimmung von Milz- und Lebergröße mittels Ultraschall** Grafische Darstellung der Befunde im Ultraschall bezüglich Milz- und Lebergröße

Weiterhin wurden auch die Lebervenen hinsichtlich Zeichen für eine Stauung des Blutes beurteilt. Die Lebervenen wurden bei 31% der untersuchten Patienten (4/13) als erweitert eingestuft.

Zudem konnte auch die Beschaffenheit des Lebergewebes beurteilt werden. Hierbei lag der Fokus auf der Homogenität des Gewebes und fokalen Auffälligkeiten. Bei 8% der Patienten (1/13) zeigten sich fokale Herde im Lebergewebe. Bei 46% der untersuchten Patienten (6/13) wurde das Gewebe als inhomogen eingestuft. Diese Befunde sind schematisch in Abbildung 26 dargestellt.



**Abbildung 25: Ultraschalluntersuchung des Lebergewebes** Grafische Darstellung der sonografischen Befunde hinsichtlich Erweiterung der Lebervenen, fokalen Herden und genereller Inhomogenität des Lebergewebes

## 4. Diskussion

Schwerpunkt dieser retrospektiven Arbeit waren die Unterschiede der Patienten mit einem rechten Systemventrikel zu Patienten mit einem linken Systemventrikel nach Fontan-Operation hinsichtlich der Leberfunktion.

Bezüglich unseres Kollektives ist zusammenzufassen, dass ein Teil der Patienten nach der Operation im Ausland weiterbetreut wurde und detaillierte Daten zum postoperativen Verlauf nach Entlassung dieser Patienten nicht vorliegen. Auch hinsichtlich der Basisdaten der zwei Gruppen sind einige Anmerkungen zu machen. Zwischen den zwei Gruppen fielen auch bezüglich des Follow-Up-Zeitraumes Unterschiede auf. So war die Follow-Up-Zeit nach Fontan-Operation bei der ISV-Gruppe signifikant länger und das Alter bei letztem Follow-Up-Zeitpunkt dementsprechend signifikant höher. Unser Follow-Up schließt also zu einem größeren Anteil im Langzeit-Follow-Up Patient der ISV-Gruppe mit ein.

Da es sich um eine retrospektive Arbeit handelt, sind Limitationen anzuführen. Bei dem Patientenkollektiv von 191 Patienten handelt es sich um eine geringe Patientenzahl, die jedoch aufgrund der geringen Prävalenz des Krankheitsbildes als repräsentativ zu betrachten ist. Die Operationen fanden alle im Herzchirurgischen Zentrum in Großhadern statt, jedoch innerhalb einer großen Zeitspanne und von unterschiedlichen Operateuren durchgeführt. Zudem sind die persönliche Erfahrung der behandelnden Ärzte und die Entwicklungen der operativen und therapeutischen Managements eine nicht zu erfassende Einflussgröße.

### 4.1. Vergleich der Operationsdaten und des frühpostoperativen Verlaufs

Es fiel beim statistischen Vergleich der Gruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich Operationsalter und Größe auf. Patienten der rSV-Gruppe wurden signifikant früher operiert und die Körpergröße war entsprechend signifikant geringer als bei der ISV-Gruppe. Hinsichtlich des Körpergewichts bei Fontan-Operation gab es keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 4).

Im Verlauf der Operation zeigten sich sowohl die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation als auch der Zeitraum bis Entlassung bei der rSV-Gruppe signifikant länger als bei der ISV-Gruppe (Tabelle 11). Ähnliche Resultate sind in der Literatur dokumentiert. Guirk et. al. und Gaynor et. al. beschrieben schon zum Beginn des 21. Jahrhunderts einen verlängerten Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit einem rechten Systemventrikel (McGuirk, Winlaw et al. 2003) (Gaynor, Bridges et al. 2002).

#### **4.2. Mortalität nach Fontan-Operation**

Die von Francis Fontan und Eugene Baudet erstbeschriebene Fontan-Palliation dient in der modernen Zeit als operative Methode, um einen Blutfluss, basierend auf einem Ventrikel, sowohl in der pulmonalen als auch der systemischen Zirkulation, zu ermöglichen. Diese Operationsmethode konnte eine erfolgreiche Versorgung der Organe und des peripheren Körpers mit Blut und Sauerstoff sicherstellen. Hierdurch konnten sowohl das Überleben als auch die Lebensqualität der Patienten mit UVH signifikant verbessert werden. Zur Lebenserwartung und der Mortalität der Patienten finden sich mehrere Studien. Allen gemein ist, dass die Langzeitlebenserwartung durch Anwendung der Fontan-Operation und ihrer Modifikationen als signifikant beschrieben werden. Das Überleben der Patienten 25 Jahre nach Fontan-Operation wird mit 40-70% angegeben (d'Udekem, Iyengar et al. 2014) (Pundi, Johnson et al. 2015) (Broda, Downing et al. 2020).

In unserem Patientenkollektiv wurde nach vorhandener Datenlage nur ein Todesfall im Kurzzeit-Follow-Up determiniert. Internationale Studien sehen am ehesten keinen Einfluss der ventrikulären Morphologie auf die Mortalität (Tweddell, Nersesian et al. 2009).

Neben der Lebenserwartung steht in den letzten Jahren bevorzugt auch die Lebensqualität im Fokus und damit einhergehend auch die Komplikationen, die in den Monaten und Jahren nach Fontan-Operation entstehen können. Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag bei den Komplikationen die eine Störung der Leberfunktion mit sich bringt.

### 4.3. Einflüsse der Fontan-Operation auf die Leberfunktion in der Studie und in der Literatur

Mit den höheren Überlebenszahlen und dem steigenden Alter der Fontan-Patienten wuchs die Aufmerksamkeit, die der Leberfunktion nach Fontan-Operation zukommt. Ein Fokus lag hierbei von Beginn an auch auf laborchemischen Parametern, die im Rahmen von Routine-Laboruntersuchungen erhoben werden konnten und im klinischen Alltag hinweisend auf verschiedene Störungen der Leberfunktion sein können.

Bei Patienten mit Fontan-Kreislauf ist die Situation hinsichtlich der hepatischen Laborparameter nicht eindeutig. Die Laborwerte geben bisher keinen klar definierten Hinweischarakter bezüglich eines Failing Fontan, die Studienlage hierzu ist kontrovers. Klar ist, dass eine fortgeschrittene, symptomatische Störung der Leberfunktion mit Aszites, gastroösophagealen Varizen, hepatischer Fibrose und Zirrhose oder hepatischer Enzephalopathie ein eindeutiges Anzeichen für ein Failing Fontan darstellt (Tellez, Rodriguez de Santiago et al. 2018). Da mit zunehmender Symptomatik das Stadium der hepatischen Dysfunktion auch weniger regressiv ist, ist ein Ziel der aktuellen Forschung frühzeitig Hinweise auf ein Failing Fontan zu finden.

Greenway et. al. fassten zusammen, dass eine milde Cholestase und ein Anstieg der GGT, Bilirubin, AP und der Aminotransferasen typischerweise bei Fontan-Patienten zu finden sind. Zudem fällt eine Thrombozytopenie und ein leichter Anstieg der INR auf (Greenway, Crossland et al. 2016). In unserem Kollektiv fiel kein wesentlicher Anstieg der Transaminasen im Langzeitverlauf auf (Abbildung 21 und Abbildung 22). Ein Abfall der Thrombozyten und eine Thrombozytopenie im Langzeitverlauf war auch in unserem Kollektiv deutlich zu sehen (Abbildung 24). Ebenso lagen die INR-Werte bei beiden Gruppen über dem Normbereich (Abbildung 23). Diese Beobachtungen stimmen mit internationalen Studien überein (Greenway, Crossland et al. 2016).

Fidai et al. untersuchten bei 19 pädiatrischen Patienten zur Bewertung der Leberfunktion folgende Parameter: Leukozyten, Thrombozyten, Gamma-GT, CRP sowie als Ultraschallmethode den FibroScan. Dabei zeigte sich, dass die Thrombozyten und die Leukozyten erniedrigt und die Leberwerte erhöht waren (Fidai, Dallaire et al. 2017).

Der Fokus lag in unserer Studie hierbei insbesondere auf einem Unterschied der beiden Gruppen, Patienten mit einem rechten oder einem linken Systemventrikel. Hierbei konnten insbesondere in dem für die Diagnostik wichtigen Langzeit-Follow-Up keine signifikanten Unterschiede zwischen rSV und ISV festgestellt werden.

Ein diskutiertes Schema zur Vorhersage von Risiko bezüglich Mortalität und der Notwendigkeit von Leber-Transplantationen bei Fontanpatienten ist das „Model for End-stage Liver Disease eXcluding INR Score“ (MELD-XI), welches eine logarithmische Berechnung aus den Parametern Kreatinin und Gesamtbilirubin beinhaltet. Hierzu konnten Assenza et. al. in einer Studie mit 96 Patienten nach Fontan-Operation zeigen, dass höhere MELD-XI-Werte mit einem kürzeren Zeitraum bis zu einem Fontan Failure und der Notwendigkeit einer Herztransplantation einhergehen (Assenza, Graham et al. 2013). Weiterhin konnte durch Evans et. al. im Jahr 2016 gezeigt werden, dass die Ergebnisse des MELD-XI bei einer Studie mit 70 Patienten nach Fontan-OP mit den Ergebnissen einer Leberbiopsie korrelieren und somit als zusätzliches Diagnostikinstrument herangezogen werden könnten (Evans, Acherman et al. 2016).

Byrne et. al. konnten bei einem Kollektiv von 98 Patienten im Alter über 15 Jahren zeigen, dass Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion einen signifikant höheren MELD- und MELD-XI-Score als auch erhöhte Kreatinin-Werte im Gegensatz zu Patienten mit normaler ventrikulärer Funktion. Gleichzeitig zeigten sich für das Alter bei Fontan-Operation und die Zeit seit durchgeführter Fontan-Operation keine Signifikanzen hinsichtlich des MELD-Scores (Byrne, Weingarten et al. 2019).

In der Literatur gilt zudem der Ultraschall der Leber zu den bevorzugten Methoden im Follow-Up. Obwohl die Methode nicht besonders sensitiv ist, da einige Knoten bzw. Raumforderungen sich isoechogen mit dem Lebergewebe darstellen und übersehen werden können, ist Ultraschall nicht invasiv und einfach umsetzbar. Daher eignet sich die Untersuchung sehr gut für regelmäßige Routine-Untersuchungen (Horvat, Rocha et al. 2018). Yoon et. al. legen in einer Studie aus dem Jahr 2020 zudem nahe, dass insbesondere ab zehn Jahre nach Fontan-Operation ein HCC eine häufige Komplikation darstellt und weitreichende bildgebende Maßnahmen in das Follow-Up-Regime aufgenommen werden



sollten. So kann das Verhalten von HCC-verdächtigen Herden in der arteriellen oder venösen Phase ein Hinweis sein, eine Differenzierung zu benignen Läsionen zu ermöglichen (Yoon, Lee et al. 2020).

Bei unserem Patientenkollektiv zeigte sich bei allen Patienten mit durchgeführter FibroScan-Sonografie eine Erhöhung der Ausbreitungsgeschwindigkeit. Dies stellt einen Hinweis auf eine Verdichtung des Lebergewebes und einer Fibrosierung dar (Abbildung 25 und Abbildung 26). Da diese Untersuchung in unserem Kollektiv nur bei einem geringen Anteil des Gesamtkollektivs durchgeführt wurde, ist jedoch eine statistische Verzerrung möglich, falls nur Patienten untersucht wurden, die klinisch oder laborchemisch Auffälligkeiten hinsichtlich der Leberfunktion zeigten. Somit lässt sich anhand unserer Daten aus der Fibroscan-Sonografie keine signifikante Aussage dazu treffen, ob bei allen Patienten nach Fontan-Operation eine Leberfibrose vorliegt. Bei allen untersuchten Patienten ist jedoch eine Veränderung des Lebergewebes zu erkennen, von Erhöhung der sonografischen Ausbreitungsgeschwindigkeit bis hin zu fokalen Herden in der Leberstruktur. Dies ist mit internationalen Studien aus den letzten Jahren konsistent (de Ledinghen, Wong et al. 2012, Evans, Acherman et al. 2020, Schleiger, Salzmann et al. 2020).

Evans et. al. verglichen in einer aktuellen Studie mit 126 Patienten im Jahr 2020 die Entstehung und das Fortschreiten von FALD bei Patienten mit extrakardialem Fontan mit Patienten mit lateralem Tunnel vergleichen. Hierbei fiel auf, dass bei Patienten mit extrakardialem Fontan eine höhere und frühzeitigere Rate an FALD im Vergleich zu Patienten mit einem intrakardialen Fontan aufweisen (Evans, Acherman et al. 2020).

Bei gezieltem Verdacht auf Veränderungen des Lebergewebes rücken weitere bildgebende Maßnahmen in den Vordergrund. Anhand der Extrazellulären Volumenfraktion (ECV) in der Magnetresonanztomografie konnten de Lange et. al. die Ausbreitung von Leberfibrose bei Fontan-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe weiter beschreiben. So wurden die strukturellen Veränderungen als unabhängig vom Alter nach Fontan-Operation und dem ZVD beschrieben (de Lange, Reichert et al. 2019).

Eine weitere Analyse von MRT-Befunden erfolgte durch Nakajima et. al. bei 37 Patienten. Es erfolgte ein Grading in 4 Stufen von normal über segmental und regional bis diffus. Es konnten geringste Veränderungen detektiert werden, die in der Ultraschallbasierten Darstellung bisher nicht erfasst werden konnten. Weiterhin wurde ein Trend bei Zunahme des Gradings in Zusammenhang mit erhöhtem ZVD, erhöhtem Lungengefäßwiderstand und erhöhten Gamma-GT-Werten beschrieben (Nakajima, Seki et al. 2020).

In der bildgebenden Diagnostik soll auch beurteilt werden, ob freie Flüssigkeit im Abdomen vorliegt. Aszites kann Hinweisscharakter auf ein Failing Fontan haben und sollte Teil der Follow-Up-Untersuchung sein (Deal and Jacobs 2012).

Wu et. al. beschrieben für Patienten mit Fontan-Kreislauf eine Prävalenz von 2-17% für Aszites (Wu, Kogon et al. 2017). In unserer Studie lag der Anteil der Patienten mit Aszites im Kurzzeit-Follow-Up bei maximal 33% (60/183) und im 10-Jahres-Langzeit-Follow-Up bei 4% (2/45). In unserem Patientenkollektiv zeigte sich im Kurzzeit-Follow-Up ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen rSV und ISV. Für die rSV-Gruppe ist an den postoperativen Tagen 3 und 4 signifikant öfter Aszites beschrieben. Für das Langzeit-Follow-Up ergab sich kein signifikanter Unterschied für die beiden Gruppen (Tabelle 15). Im Vergleich dazu Up beschrieben Schleiger et. al. im Herzzentrum in Berlin für das Langzeit-Follow-Up bei 11% der Patienten das Vorkommen von Aszites (Schleiger, Salzmann et al. 2020).

Abbasi Babil et. al. untersuchten Veränderungen im kardialen und hepatischen Blutfluss und konnten eine Assoziation zwischen Veränderungen in der Leberstruktur und einer Reduktion des Blutflusses in Fontankreislauf, Portalvene und hepatischen Venen feststellen. Somit sollten auch sonografische Untersuchungen des venösen Blutflusses regelhaft in Erwägung gezogen werden (Abbasi Babil, Yang et al. 2020). Bezüglich der Hämodynamik ist der ZVD zur Beurteilung heranzuziehen. Ein erhöhter ZVD stellt ein Risiko für ein akutes Leberversagen dar, insbesondere in Kombination mit einem niedrigen Herz-Minuten-Volumen (Matsuda, Covino et al. 1988). In unserem Patientenkollektiv bestand nur am OP-Tag ein signifikanter Unterschied der Gruppen: der ZVD der rSV-Gruppe war zu diesem Zeitpunkt signifikant höher. An den folgenden Tagen zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede im ZVD der beiden Grup-

pen (Tabelle 12). Da der ZVD in der Regel nur im akuten Follow-Up bestimmt wurde, liegen hierzu keine Langzeit-Werte vor.

Aufgrund des erhöhten Druckes im venösen System kann ein Rückstau und eine Erweiterung der IVC Hinweischarakter haben. Die Gruppen zeigten präoperativ einen signifikanten Unterschied bezüglich einer Erweiterung der IVC. Im postoperativen Kurzzeit- und Langzeit-Follow-Up war jedoch kein signifikanter Unterschied mehr festzustellen (Tabelle 14). Das kann auf die erfolgreiche Kreislaufanpassung durch die Fontan-Operation zurückzuführen sein.

## **4.4. Therapiemöglichkeiten**

### **4.4.1. Medikamentöse Ansätze**

Die therapeutischen Möglichkeiten bei einer FALD liegen zuerst mit dem Schwerpunkt auf der Verbesserung der Herzfunktion.

Medikamentös spielen hierbei vor allem Präparatgruppen eine Rolle, die die Funktion der Leber schützen. Dies können pulmonale Vasodilatoren, Diuretika und antifibrotische Medikamente wie Aldosteron-Inhibitoren oder ACE-Inhibitoren. ACE-Hemmer wurden in der Studie Patienten mit einem rechten Systemventrikel signifikant häufiger verordnet als Patienten mit einem linken Systemventrikel. Auch Sildenafil als pulmonaler Vasodilatator wurde in beiden Gruppen verwendet. In der Literatur findet sich keine eindeutige Evidenz hinsichtlich der Entwicklung und Verzögerung einer FALD durch medikamentöse Ansätze.

Eine häufige Komplikation stellen thromboembolische Ereignisse dar. Die Zahlen hierzu variieren zwischen bis zu 19% der Patienten (Attard, Huang et al. 2018) und bis zu einem Viertel der Patienten (Egbe, Connolly et al. 2017). Daher gehören auch gerinnungshemmende Medikamente zum Therapieregime der Patienten. In der prophylaktischen Therapie finden neben thrombozytenhemmenden Medikamenten, wie beispielsweise ASS, auch Warfarin und niedermolekulares Heparin Anwendung (Attard, Huang et al. 2018).

Ein Case Study aus dem Jahr 2020 beschreibt den Fall einer 25-jährigen Patientin, die im Routine-Follow-Up ausgeprägte Zeichen für eine Leberzirrhose und zudem eine Portalvenenthrombose zeigte. Aufgrund einer Faktor-V-Leiden-

Mutation und mangelnder Compliance gelang es in diesem Fall nicht die Antikoagulation optimal einzustellen, die Patientin blieb jedoch unter Therapie mit ASS bis auf eingeschränkte Leistungsfähigkeit symptomfrei. Dementsprechend wurden vorerst keine weiteren Therapiemaßnahmen angestrebt (Kaulitz, Sieverding et al. 2020).

#### **4.4.2. Verhaltensweisen**

Neben der medikamentösen Therapie sind den Eltern und Kindern einige generelle Verhaltensweisen zu empfehlen, um die Leber zu schützen. Hierzu gehört das Meiden von Medikamenten/Substanzen die die Leber schädigen. Hierzu gehören Alkohol, aber auch kardiale Medikamente wie Amiodaron, Milrinon und Dobutamin. Weiterhin sollte eine Impfung gegen Hepatitis B empfohlen werden. Auch zeigen Studien, dass Übergewicht und Adipositas einen zusätzlichen Risikofaktor darstellen, daher sollte ein Vermeiden von Übergewicht und Adipositas eine hohe Priorität haben.

#### **4.4.3. Interventionelle Ansätze**

Kubo et. al. beschreiben in einem Fallbericht aus dem Jahr 2020 einen 40-jährigen Patienten, der sich zur weiteren Evaluation einer Raumforderung der Leber im Krankenhaus vorstellte. Im Alter von 9 Jahren hatte der Patient eine Fontan-Operation erhalten, seitdem war er zu regelmäßigen Follow-Up-Untersuchungen vorstellig. Bisher war keine Dysfunktion der Leber vorbeschrieben. Auf Wunsch des Patienten erfolgte vorerst keine stationäre Therapie mit Transarterieller Embolisation. Zwei Wochen später stellte sich der Patient mit akuten abdominellen Schmerzen vor und es wurde eine Ruptur des HCC mit hämorrhagischem Schock diagnostiziert. Eine Transarterielle Embolisation wurde durchgeführt. Zehn Tage nach Wiederaufnahme des Patienten verstarb er. Die Obduktion ergab eine FALD und ein HCC mit Metastasen in der Lunge und den Nebennieren (Kubo, Aihara et al. 2020).

#### **4.4.4. Chirurgische Ansätze**

Eine Fenestrierung hat einen hohen Stellenwert in der Therapie, da der Druck im Fontan-Kreislauf über einen Ventilmechanismus reduziert wird und so die Symptomatik der Patienten basierend auf der Stauung vermindert wird. Dies

kann auch von Vorteil hinsichtlich weiterer Komplikationen wie PLE sein (Saiki, Kuwata et al. 2019) (Bouhout, Ben-Ali et al. 2020).

Bei fortgeschrittener FALD mit fokalen Herden im Lebergewebe oder der Diagnose eines HCC rücken chirurgische Therapieansätze in den Vordergrund.

Bei geschätzt bis zu 5% der Patienten entwickelt sich nach aktuellen Daten ein HCC (Takuma, Fukada et al. 2016). Die Therapiekonzepte sind insbesondere aufgrund der komplexen Hämodynamik und gegebenenfalls weiteren angeborenen Fehlbildungen der Patienten individuell zu evaluieren.

Sagawa et. al. beschreiben in einer Publikation aus dem Jahr 2020 bei 12/122 FALD Patienten (9,8%) ein HCC. Im 10-Jahres-FU lag die Rate bei 0,8%, im 20-Jahres-FU stieg die Rate auf 2,9%. Die Überlebensrate lag bei den FALD-HCC Patienten (68,8%) nach 25 Jahren signifikant unter der Überlebensrate der FALD-Non-HC Patienten (97,9%). Die Autoren empfehlen aufgrund der Ergebnisse ein strukturiertes Follow-Up hinsichtlich der Detektion von HCC ab 10 Jahren nach Fontan-Operation (Sagawa, Kogiso et al. 2020).

Takuma et. al. zeigten in einem Fallbericht über eine 29-jährige Patientin mit Zustand nach Fontan-Operation im Alter von 10 Jahren, dass die chirurgische Resektion eine Therapiemöglichkeit darstellt. Im Follow-Up fielen im Leberultraschall multiple Leberherde auf, die nach ausgiebiger Diagnostik im Rahmen einer kurativen partiellen Hepatektomie reseziert werden konnten. Im Ein-Jahres-Follow-Up zeigten sich die Tumormarker im Normbereich und die bildgebenden Untersuchungen ohne Hinweis auf ein rezidivierendes HCC (Takuma, Fukada et al. 2016).

Ogasawara et. al. beschrieben 2019 den Fall einer 27-jährigen Fontan-Patientin mit einem HCC, bei dem ein inoperabler Tumor erfolgreich mit Strahlentherapie behandelt werden konnte. Vor Diagnose des HCCs zeigten Laborparameter wie die Transaminasen sich im Follow-Up stets im Normbereich (Ogasawara, Kogiso et al. 2019).

Nemoto et. al. beschrieben 2020 den Fall einer 37-jährigen Patientin mit einem HCC im Lobus caudatus. Alpha-Fetoprotein zeigte sich erhöht, die LVEF war 56% und der ZVD lag bei 12 mmHg. Der ZVD konnte postoperativ gesenkt

werden und die Patientin erlitt bis aktuell 16 Monate postoperativ keine Komplikationen. Aufgrund von Lungenmetastasen erfolgte anschließend gezielte weitere Therapie. Es bleibt nicht auszuschließen, dass die Patientin ein Rezidiv erleidet, da die Ursache im Sinne der FALD nicht behoben ist (Nemoto, Ariizumi et al. 2020). So ist die Prognose bei FALD-assoziiertem HCC wie Egbe et. al. schlechter als bei einem HCC anderer Genese (Egbe, Poterucha et al. 2018).

Egbe et. al. beschrieben, dass in 33 von 2470 FALD-Patienten (1,3%) ein HCC diagnostiziert wurde. Mehr als 50% der Patienten wurden trotz Follow-Up erst nach Auftreten von Symptomen diagnostiziert. Das durchschnittliche Alter bei HCC-Diagnose lag bei 30 Jahren (Egbe, Poterucha et al. 2018).

Die einzige definitive Therapiemöglichkeit bleibt jedoch die Herztransplantation, sowohl hinsichtlich der kardialen als auch der hepatischen Komplikationen. Wie durch Gargiulo et. al. zusammengefasst, wächst das Spektrum an symptomatischen Therapiemöglichkeiten stetig, mit zunehmender Zeit seit Fontan-Operation steigen jedoch bei den meisten Patienten die Komplikationen und eine Transplantation muss in Erwägung gezogen werden (Gargiulo, Bassareo et al. 2020).

Eine Herztransplantation kann im besten Fall das Fortschreiten der FALD verhindern. Eine optimale Therapie der FALD kann jedoch nur eine kombinierte Herz- und Leber-Transplantation bieten. Cotter et. al. beschreiben für die USA steigende Zahlen simultaner Herz-Leber-Transplantationen mit akzeptablem Outcome für die Patienten. Die jährlichen Zahlen für HLT in den USA haben sich in den letzten zehn Jahren verdoppelt. Die Überlebensraten lagen im ersten Jahr bei über 80% und auch nach fünf Jahren nach bei über 70% (Cotter, Wang et al. 2020).

Letztendlich ist es wichtig, den optimalen Zeitpunkt abzugleichen, um eine Herztransplantation anzustreben. Hierfür sind Herzkatheteruntersuchungen notwendig, um die Funktion des Herzens abschließend zu beurteilen (Patel, Sullivan et al. 2020). Die Erwägung einer Transplantation sollte stattfinden, bevor die Patienten einen deutlich eingeschränkten klinischen Status mit ausgeprägter Symptomatik erreichen, da hiermit auch prä-, peri- und postoperative Risiken und Komplikationsraten ansteigen. Gleichzeitig sind Symptomatik und ein Failing

Fontan ausschlaggebend bei Erwägen einer Herztransplantation (Greenway, Crossland et al. 2016). Hierbei gilt zu bedenken, dass genaue Diagnosekriterien bisher nicht einheitlich determiniert sind und nachsorgende Ärzte vor die Herausforderung stellen, zu entscheiden, an welchem Punkt eine Transplantation in Erwägung gezogen werden sollte. Kim et. al. legen in ihrer multidisziplinären Studie der amerikanischen Transplantationsgesellschaft nahe, dass die Entscheidung zu einer Herz- oder Herz-Leber-Transplantation auf Parametern in den einzelnen Patientenfällen beruhen. Weiterhin appellieren sie in einer großen Metaanalyse von Transplantationsdaten in den USA, dass dringend weitere Big-Data-Analysen notwendig sind, um flächendeckend ein einheitliches Konzept erstellen zu können (Kim, Nguyen et al. 2020). Bei der Auswahl eines Patienten bezüglich einer Transplantation stellen sich insbesondere die Frage nach akuten Verbesserbarkeit der hepatischen Funktion und außerdem der Langzeitprognose hinsichtlich einer Stabilisierung der Hämodynamik (Greenway, Crossland et al. 2016).

Zu den Untersuchungen die vor und nach der Transplantation durchgeführt werden, gehören eine Röntgenaufnahme des Thorax, und weitere bildgebende Maßnahmen wie CT und kardiales MRT, um die chirurgische Intervention möglichst gut vorzubereiten (de Lange 2020).

Dichtl et. al. konnten zeigen, dass eine Regeneration einer Leberfibrose nach alleiniger Herztransplantation durchaus möglich erscheint. Schon 3 Monate nach einer Herztransplantation konnte ein Rückgang kardial bedingter Hepatopathie beobachtet werden (Dichtl, Vogel et al. 2005). Auch experimentelle Ansätze können diese Beobachtungen bestätigen (Ellis and Mann 2012). Bezüglich der Regression einer Zirrhose sind die wissenschaftlichen Meinungen sehr kontrovers. Daher gilt es, den richtigen Zeitpunkt vor dem Übergang in eine Zirrhose zu treffen um eine Transplantation anzustreben (Ellis and Mann 2012).

#### **4.5. Empfehlung für ein geeignetes Follow Up**

Es gibt kein international gültiges Regime, wie ein Follow-Up nach Fontan-Operation zu erfolgen hat. Viele Länder haben eigens Programme etabliert, die ein strukturiertes Follow-Up für die Patienten ermöglichen sollen.

Hierbei kommen unterschiedliche Scores zur Verwendung. Diese umfassen eine Auswahl an Laborwerten und klinischen Symptomen, um eine Funktionsstörung der Leber zu erfassen.

Folgende Scores kommen hierbei zur Anwendung:

1. Meld-XI-Score (Kreatinin, Bilirubin, INR, Dialyse, Natrium) (Evans, Acherman et al. 2016)
2. VAST-Score (Varizen, Aszites, Splenomegalie, Thrombozytopenie) (Elder, McCabe et al. 2013)
3. Child-Pugh-Score (Aszites, Albumin, Bilirubin, PTT/INR, hep. Enzephalopathie) (Mori, Hebson et al. 2016)

In einem regelmäßigen Follow-Up sollten also am besten diese Parameter inkludiert sein, um diese Scores verwenden zu können. In Deutschland existiert als Orientierung zum Follow-Up die Leitlinie Univentrikuläres Herz (Hager, Ovroutski et al. 2013) und die Leitlinie HLHS (Haas, Jux et al. 2013).

In den vielen internationalen Studien wird das Follow-Up unterteilt in ein *Basic Follow-Up* als Standard bei allen Kindern post-Fontan, ein *tiefergehendes Follow-Up* im höheren Alter oder bei Auffälligkeiten in den Untersuchungen des *Basic Follow-Up* und ein *Investigativ-Follow-Up*, welches zur genauen Diagnostik beispielsweise bei Frage nach Übergang in ein Carcinom dienen soll.

Im Folgenden werden basierend auf den unterschiedlichen Ansätzen Beispiele für ein Follow-Up-Konzept vorgeschlagen.

Ein Basic Follow-Up könnte folgende Parameter beinhalten:

ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Thrombozyten, GGT, PTT/INR, Kreatinin, Gerinnungsfaktoren, Gesamteiweiß, Albumin, Cholinesterase.

Ein tiefergehendes Follow-Up könnte zusätzlich folgende Parameter beinhalten:

Abdomineller Ultraschall & ggf. FibroScan.

Ein investigatives Follow-Up bei Auffälligkeiten oder Verdacht auf ein Fortschreiten der FALD sollte schließlich eine Bildgebung der Leber mittels CT/MRT, eine



Elastographie oder eine Biopsie beinhalten. Somit wird eine gezielte und detaillierte Diagnostik angestrebt.

Die Zeiträume des Follow-Up unterscheiden sich in der internationalen Literatur in der Regel hinsichtlich des Alters der Patienten. Die Altersangaben zum Follow-Up lassen sich wie folgt zusammenfassen.

Bei Kindern <12 Jahren sollte ein Follow-Up bezüglich Endorganschäden mind. alle 3 Jahre erfolgen. Bei Kindern im Alter von 12-18 Jahre sollte ein Follow-Up bezüglich Endorganschäden mind. alle 1-3 Jahre erfolgen. Spätestens bei Erwachsenen >18 Jahren sollte ein Follow-Up bezüglich Endorganschäden mind. alle 1-2 Jahre erfolgen.

Die genauen Abstände, für die ein Ultraschall der Leber empfohlen wird variieren. Einmal im Jahr eine Ultraschall-Untersuchung der Leber anzustreben sollte das Ziel sein. So kann im Verlauf eine geeignete Darstellung der Befunde erfolgen (Kim, Yang et al. 2018). Hierbei sollte weiterhin ein einheitliches Konzept verwendet werden, mit Fokus auf gewisse Parameter: Größe der Leber, Beschreibung des Gewebes, Stauung der Lebervenen, Aszites vorhanden, Fokale Raumforderungen, Größe der Milz.

Um die Compliance der Patienten zu verbessern, muss das Follow-Up einfach strukturiert sein und leicht umsetzbar sein. Hierbei könnte es helfen einen Follow-Up-Pass, ähnlich eines Mutterpasses oder Impfpasses, für die Eltern und Patienten zu erstellen, der grafisch und übersichtlich die Zeiträume der anstehenden Untersuchungen dokumentiert. In unserer Klinik arbeiten wir aktuell an einem zukunftssträchtigen Konzept, das Follow-Up gezielter, strukturierter und besser zu gestalten.

#### **4.6. Zusammenfassende Beurteilung und Ausblick**

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Fontan-Operation für Patienten mit UVH einen herausragend positiven Einfluss hinsichtlich Überleben und Lebensqualität hat. Dies trifft gleichermaßen für Patienten mit einer linksventrikulären Morphologie als auch mit einer rechtsventrikulären Morphologie zu. Doch gerade die steigende Lebensqualität rückt auch einhergehende Komplikationen weiter in den Mittelpunkt. Daraus folgt, dass die Komplikationen nach Fontan-Operation in den kommenden Jahrzehnten aufgrund zunehmend höherem Le-

bensalter der Patienten sowohl die Kinderkardiologie als auch die Erwachsenenkardiologie beschäftigen werden. Nur eine vielschichtige interdisziplinäre Zusammenarbeit der Fachbereiche ist zielführend und sollte als erstrebenswertes Ziel gelten. Die Beobachtung der Leberfunktion spielt für die Patienten vor allem im Langzeit-FU eine wichtige Rolle. Während im Kurzzeit-FU andere organische Komplikationen im Fokus stehen, rückt Jahre nach Fontan-Operation die Störung der Leberfunktion weiter in den Mittelpunkt. Das Entstehen von fibrotischen und zirrhotischen Veränderungen im Lebergewebe steht häufig hinter akuterer Komplikationen wie PLE, Herzrhythmusstörungen oder Plastic Bronchitis hinten an. Dabei sollte nicht vernachlässigt werden, dass eine Leberzirrhose als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines HCC steht. Diese chronischen Veränderungen dürfen daher nicht minderrelevant eingestuft werden und benötigen strukturierte Untersuchungen, um möglichst frühzeitig Veränderungen zu detektieren. Zusammenfassend stellen hier die gängigen Laborparameter wenig zuverlässige und nur eingeschränkt eindeutige Parameter zur Detektion von Leberfunktionsstörungen dar. Einige Laborparameter wie Thrombozyten oder Leukozyten mögen sich in Studien als signifikant verändert gezeigt haben, haben aber sicherlich nur nachrangig eine eindeutige Funktion als prognostischer Parameter. Im Sinne der Laborparameter sollte das Zusammenspiel verschiedener Marker und die Entwicklung über die Jahre beobachtet werden, um möglicherweise noch eindeutiger Zusammenhänge aufzeigen zu können. Weiterhin sind bevorzugt bildgebende Verfahren auf Basis von Sonografie und MRT zu frühen Zeitpunkten in Erwägung zu ziehen. Die frühzeitige Diagnostik soll insbesondere auch dazu beitragen, fortgeschrittene Stadien, die eine weitreichende chirurgische und strahlentherapeutische Intervention benötigen, zu vermeiden. Diese Therapieinterventionen stellen die Fontan-Zirkulation vor neue noch nicht ausreichend erforschte und nicht abschätzbare Hürden, wie die hämodynamische Belastung bei chirurgischen Interventionen im Bauchraum (Ing, McLennan et al. 2020).

Das Follow-Up der Patienten, sowohl im Kinder- und Jugendalter als auch im Erwachsenenalter, bleibt eine medizinische Herausforderung. Insbesondere die Frage, wie die Nachbetreuung und das Erfassen von Organkomplikationen am besten verfolgt werden kann. Huang et. al. konnten aufzeigen, dass die Patienten im Jahr elfmal Ärzte außerhalb der klinischen Aufenthalte aufsuchen.

(Huang, Dalziel et al. 2020) Hierzu gehören sowohl Hausärzte auch als Erwachsenenkardiologen und weitere Fachärzte. Es sollte auch im Rahmen derartiger ärztlicher Konsultationen evaluiert werden, inwiefern weitere Follow-Up-Untersuchungen in anderen Fachbereichen für die Patienten anstehen. Nur so kann die regelmäßige und umfassende Betreuung der Patienten gesichert werden. Auch die psychologische Betreuung der Patienten und Familien darf hierbei über die Jahre nicht vernachlässigt werden (Schumacher 2020).

Es ist weiterhin notwendig, umfassende Daten zu erheben, um ein detailliertes Bild über die Komplikationen und den Verlauf nach Fontan-Operation zu erstellen. Durch Meta-Analysen können langfristig Konzepte entwickelt werden, von denen alle Patienten profitieren können. Daher empfiehlt sich, die zeitliche Komponente im Follow-Up so engmaschig wie möglich und zumindest ein- bis zweijährlich zu planen. Bezüglich der Parameter, die erhoben werden, sollten von Laborwerten bis zu bildgebenden Untersuchungen ein breites Spektrum zum Standard gehören. Idealerweise werden alle gängigen Score-Parameter erfasst. Zum einen kann so in kommenden Jahren eine umfangreiche Auswertung der Daten erfolgen, zum anderen dient es für die Patienten dazu, retrospektiv betrachtet die bestmögliche medizinische Versorgung zu ermöglichen. Hierbei gilt es insbesondere zu evaluieren, mit welchen Risiken gewissen Untersuchungen einhergehen, beispielsweise sofern eine Narkose für die Durchführung einer Untersuchung bei Kindern notwendig ist. Sobald aber ein Alter erreicht ist, in dem die Komplikationsraten steigen und die Patienten soweit mit den Untersuchungen belastbar sind, sollte der Fokus auf der frühen Detektion von Veränderungen im Lebergewebe liegen.

## 5. Zusammenfassung

Univentrikuläre Herzen sind ein vielschichtiges Krankheitsbild aus dem Feld der Kinderkardiologie und Kinderherzchirurgie. Die heterogene Gruppe an Herzfehlern erfordert komplexe chirurgische Interventionen, um einen Kreislauf zu schaffen, der den Patienten ein normales Leben ermöglicht. Seit der zweiten Hälfte des 20. Jahrhundert gehört die Fontan-Operation nach dem Entwickler Francois M. F. Fontan zu den gängigen Palliationsmethoden bei Patienten mit Univentrikulären Herzen. Ziel ist eine Trennung des arteriellen und venösen Kreislaufs, indem passiv der venöse Rückstrom über das rechte Atrium in die Lunge erfolgt und der vorhandene Ventrikel als Systemventrikel des arteriellen Kreislaufs das Blut und den Körperkreislauf pumpt. Basierend auf den kardialen Fehlbildungen konnte ein operatives Vorgehen für den Patienten in mehreren Stufen entwickelt werden. Studien beschreiben eine deutlich reduzierte Letalität und die Patienten erreichen das Erwachsenenalter. Hiermit treten jedoch vermehrt Komplikationen auf, die der Fontan-Kreislauf mit sich bringt. Je höher die Lebenserwartung der Patienten steigt, desto mehr Organsysteme scheinen durch den veränderten Kreislauf belastet. Zu den gängigen Komplikationen, die im Rahmen eines Follow-Up der Patienten thematisiert werden, gehören Herzrhythmusstörungen, thrombembolische Ereignisse, Protein-Losing-Enteropathie und plastische Bronchitis, Wachstumsverzögerung, Neurologische Beeinträchtigungen, Nierenfunktionsstörungen und Funktionsstörungen der Leber. Da insbesondere die Veränderungen der Leberfunktion schleichend auftreten und häufig erst im Jugend- und Erwachsenenalter zu Symptomen führen, galt der Fokus lange Zeit den akutereren Komplikationen. Mit steigender Lebensqualität der Patienten in den vergangenen Jahrzehnten rückten auch weniger akute Komplikationen in den Mittelpunkt. Aufgrund des Rückstaus des Blutes vom Herzen in die Leber kommt es zu hämodynamischen Veränderungen für die Funktionsfähigkeit der Leber. Über fibrotische und zirrhotische Veränderungen kann es bis zu der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms im Jugendalter und im jungen Erwachsenenalter kommen. Studien legen nahe, dass spätestens zehn Jahre nach Fontan-Operation im Follow-Up Diagnostik bezüglich eines HCC stattfinden muss. Welche Parameter hierbei den größten Nutzen haben ist weiterhin Thema der wissenschaftlichen Diskussion. Während Laborparameter zwar Veränderungen aufweisen, beispielsweise Erhöhungen der

Aminotransferasen sowie der GGT und eine Thrombozytopenie, die unserer Patientenkollektiv bestätigen konnte, bleiben diese ohne Vorhersagekraft für tiefgreifende Störungen der Leberfunktion. Bildgebende Maßnahmen gewinnen an Relevanz und gelten als zukunftssträchtige Methoden bei der Detektion von manifesten Veränderungen des hepatischen Gewebes, insbesondere in Kombination mit Dichtemessungen und der Beurteilung von Flussgeschwindigkeiten auf Ultraschallbasis. Auch in unserem Kollektiv konnten durch Elastografie-Messung und Ultraschalluntersuchungen des Abdomens bei nahezu allen untersuchten Patienten pathologische Veränderungen beschrieben werden. Abschließend steht die Leberbiopsie als Gold-Standard zur Beurteilung des Lebergewebes, welche jedoch aufgrund schlechter Gerinnung sorgfältig abgewogen werden muss.

Bezüglich der Frage, inwiefern Patienten mit rSV ein schlechteres Outcome und eine höhere Inzidenz von Leberfunktionsstörungen haben, konnte die Analyse unseres Kollektivs nur im Kurzzeit-Follow-Up signifikante Unterschiede aufzeigen.

Die Fontan-Operation hat in den letzten Jahrzehnten für eine ausgesprochene Verbesserung der Patienten mit Univentrikulären Herzen unterschiedlicher Genese hinsichtlich Lebenserwartung und Lebensqualität erreicht. Mit Ausblick auf die kommenden Jahre müssen weitere Analysen und Studien herausfinden, wie sich das Follow-Up bestmöglich gestaltet und welche Therapie-Optionen in welchem Stadium in Frage kommen. Nur so kann weiter die Lebensqualität der Patienten verbessert werden.

Wir hoffen mit dieser retrospektiven Übersichtsarbeit einen weiteren Einblick in das komplexe Follow-Up von Fontan-Patienten ermöglicht zu haben.

## 6. Literaturverzeichnis

Abbasi Babil, E., H. K. Yang, M. G. Doyle, T. K. Kim, G. Karur, C. Bhagra, S. Bhagra, E. N. Oechslin, H. Ross, S. L. Roche, R. A. Gonzalez, C. H. Amon, L. Mertens and R. M. Wald (2020). "Cardiovascular and abdominal flow alterations in adults with morphologic evidence of liver disease post Fontan palliation." Int J Cardiol.

Akintoye, E., G. R. Veldtman, W. R. Miranda, H. M. Connolly and A. C. Egbe (2019). "Optimum age for performing Fontan operation in patients with univentricular heart." Congenit Heart Dis **14**(2): 138-139.

Almond, C. S., J. E. Mayer, Jr., R. R. Thiagarajan, E. D. Blume, P. J. del Nido and D. B. McElhinney (2007). "Outcome after Fontan failure and takedown to an intermediate palliative circulation." Ann Thorac Surg **84**(3): 880-887.

Alsaied, T., M. Possner, A. M. Lubert, A. T. Trout, J. P. Gandhi, B. Garr, J. S. Palumbo, J. J. Palermo, A. Lorts, G. R. Veldtman, S. L. Goldstein, A. Opatowsky and J. R. Dillman (2020). "Thromboembolic Events Are Independently Associated with Liver Stiffness in Patients with Fontan Circulation." J Clin Med **9**(2).

Anderson, P. A., L. A. Sleeper, L. Mahony, S. D. Colan, A. M. Atz, R. E. Breitbart, W. M. Gersony, D. Gallagher, T. Geva, R. Margossian, B. W. McCrindle, S. Paridon, M. Schwartz, M. Stylianou, R. V. Williams, B. J. Clark, 3rd and I. Pediatric Heart Network (2008). "Contemporary outcomes after the Fontan procedure: a Pediatric Heart Network multicenter study." J Am Coll Cardiol **52**(2): 85-98.

Angelico, R., V. Lisignoli, L. Monti, R. Pariente, C. Grimaldi, M. C. Saffioti, M. G. Gagliardi and M. Spada (2019). "Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma in Fontan-associated chronic liver disease. The first case report." Int J Surg Case Rep **59**: 144-147.

Asrani, S. K., C. A. Warnes and P. S. Kamath (2013). "Hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure." N Engl J Med **368**(18): 1756-1757.

Assenza, G. E., D. A. Graham, M. J. Landzberg, A. M. Valente, M. N. Singh, A. Bashir, S. Fernandes, K. J. Morteale, C. Ukomadu, M. Volpe and F. Wu (2013). "MELD-XI score and cardiac mortality or transplantation in patients after Fontan surgery." Heart **99**(7): 491-496.

Attanavanich, S., A. Limsuwan, S. Vanichkul, P. Lertsithichai and M. Ngodngamthaweesuk (2007). "Single-stage versus two-stage modified Fontan procedure." Asian Cardiovasc Thorac Ann **15**(4): 327-331.

Attard, C., J. Huang, P. Monagle and V. Ignjatovic (2018). "Pathophysiology of thrombosis and anticoagulation post Fontan surgery." Thromb Res **172**: 204-213.

Backer, C. L. (2012). "The functionally univentricular heart: which is better--right or left ventricle?" J Am Coll Cardiol **59**(13): 1186-1187.

Bjork, V. O., C. L. Olin, B. B. Bjarke and C. A. Thoren (1979). "Right atrial-right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia." J Thorac Cardiovasc Surg **77**(3): 452-458.

Blumgart, H. L. and H. Katzin (1938). "'Cardiac Cirrhosis' of the Liver: A Clinical and Pathological Study." Trans Am Clin Climatol Assoc **54**: 82-86.

Bouhout, I., W. Ben-Ali, D. Khalaf, M. J. Raboisson and N. Poirier (2020). "Effect of Fenestration on Fontan Procedure Outcomes: A Meta-Analysis and Review." Ann Thorac Surg **109**(5): 1467-1474.

Bridges, N. D., J. E. Lock and A. R. Castaneda (1990). "Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk." Circulation **82**(5): 1681-1689.

Broda, C. R., T. E. Downing and A. S. John (2020). "Diagnosis and management of the adult patient with a failing Fontan circulation." Heart Fail Rev.

Byrne, R. D., A. J. Weingarten, D. E. Clark, S. Huang, R. E. Perri, A. E. Scanga, J. N. Menachem, L. W. Markham and B. P. Frischhertz (2019). "More than the

heart: Hepatic, renal, and cardiac dysfunction in adult Fontan patients." Congenit Heart Dis.

Carlson, C. A., P. G. Mondini and R. De Marchi (1951). "Surgical treatment of some cardiovascular diseases." J Int Coll Surg **16**(1): 1-11.

Chayen, N. E. (2005). "Methods for separating nucleation and growth in protein crystallisation." Prog Biophys Mol Biol **88**(3): 329-337.

Chung, S. T., B. Hong, L. Patterson, C. J. Petit and J. N. Ham (2016). "High Overweight and Obesity in Fontan Patients: A 20-Year History." Pediatr Cardiol **37**(1): 192-200.

Cotter, T. G., J. Wang, T. Peeraphatdit, B. Sandikci, F. Ayoub, G. Kim, H. Te, V. Jeevanandam, D. di Sabato and M. Charlton (2020). "Simultaneous Heart-Liver Transplantation for Congenital Heart Disease in the USA: Rapidly Increasing with Acceptable Outcomes." Hepatology.

Curzon, C. L., S. Milford-Beland, J. S. Li, S. M. O'Brien, J. P. Jacobs, M. L. Jacobs, K. F. Welke, A. J. Lodge, E. D. Peterson and J. Jagers (2008). "Cardiac surgery in infants with low birth weight is associated with increased mortality: analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Database." J Thorac Cardiovasc Surg **135**(3): 546-551.

d'Udekem, Y., A. J. Iyengar, J. C. Galati, V. Forsdick, R. G. Weintraub, G. R. Wheaton, A. Bullock, R. N. Justo, L. E. Grigg, G. F. Sholler, S. Hope, D. J. Radford, T. L. Gentles, D. S. Celermajer and D. S. Winlaw (2014). "Redefining expectations of long-term survival after the Fontan procedure: twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand." Circulation **130**(11 Suppl 1): S32-38.

Damus, P. S. (1975). "Correspondence." Ann Thorac Surg **20**: 724-725.

Darbinian, T. M. (1957). "[Functional study of the anastomosis of the superior vena cava with the right pulmonary artery]." Sov Med **21**(4): 28-32.

de Lange, C. (2020). "Imaging of complications following Fontan circulation in children - diagnosis and surveillance." Pediatr Radiol.



de Lange, C., M. J. E. Reichert, J. J. Pagano, M. Seed, S. J. Yoo, C. S. Broberg, C. Z. Lam and L. Grosse-Wortmann (2019). "Increased extracellular volume in the liver of pediatric Fontan patients." J Cardiovasc Magn Reson **21**(1): 39.

de Ledinghen, V., V. W. Wong, J. Vergniol, G. L. Wong, J. Foucher, S. H. Chu, B. Le Bail, P. C. Choi, F. Chermak, K. K. Yiu, W. Merrouche and H. L. Chan (2012). "Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan(R)." J Hepatol **56**(4): 833-839.

de Leval, M. R. (2010). "Evolution of the Fontan-Kreutzer procedure." Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu **13**(1): 91-95.

de Leval, M. R., P. Kilner, M. Gewillig and C. Bull (1988). "Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience." J Thorac Cardiovasc Surg **96**(5): 682-695.

De Rita, F., D. Crossland, M. Griselli and A. Hasan (2015). "Management of the failing Fontan." Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu **18**(1): 2-6.

Deal, B. J. and M. L. Jacobs (2012). "Management of the failing Fontan circulation." Heart **98**(14): 1098-1104.

Dichtl, W., W. Vogel, K. M. Dunst, W. Grander, H. F. Alber, M. Frick, H. Antretter, G. Laufer, O. Pachinger and G. Polzl (2005). "Cardiac hepatopathy before and after heart transplantation." Transpl Int **18**(6): 697-702.

Dolk, H., M. Loane and E. Garne (2010). "The prevalence of congenital anomalies in Europe." Adv Exp Med Biol **686**: 349-364.

Egbe, A. C., H. M. Connolly, T. Niaz, V. Yogeswaran, N. W. Taggart, M. Y. Qureshi, J. T. Poterucha, A. R. Khan and D. J. Driscoll (2017). "Prevalence and outcome of thrombotic and embolic complications in adults after Fontan operation." Am Heart J **183**: 10-17.

Egbe, A. C., J. T. Poterucha, C. A. Warnes, H. M. Connolly, S. Baskar, S. Ginde, P. Clift, B. Kogon, W. M. Book, N. Walker, L. Wagenaar, T. Moe, E. Oechslin, W. A. Kay, M. Norris, T. Gordon-Walker, J. R. Dillman, A. Trout, N. Anwar, A. Hoskoppal and G. R. Veldtman (2018). "Hepatocellular Carcinoma After Fontan Operation." Circulation **138**(7): 746-748.

Elder, R. W., N. M. McCabe, C. Hebson, E. Veledar, R. Romero, R. M. Ford, W. T. Mahle, B. E. Kogon, A. Sahu, M. Jokhadar, M. E. McConnell and W. M. Book (2013). "Features of portal hypertension are associated with major adverse events in Fontan patients: The VAST study." International Journal of Cardiology **168**(4): 3764-3769.

Ellis, E. L. and D. A. Mann (2012). "Clinical evidence for the regression of liver fibrosis." J Hepatol **56**(5): 1171-1180.

Evans, W. N., R. J. Acherman, M. L. Ciccolo, S. A. Carrillo, A. Galindo, A. Rothman, B. J. Winn, N. S. Yumiaco and H. Restrepo (2016). "MELD-XI scores correlate with post-Fontan hepatic biopsy fibrosis scores." Pediatric cardiology **37**(7): 1274-1277.

Evans, W. N., R. J. Acherman, G. A. Mayman, A. Galindo, A. Rothman, B. J. Winn, N. S. Yumiaco and H. Restrepo (2020). "The Rate of Hepatic Fibrosis Progression in Patients Post-Fontan." Pediatr Cardiol.

Fidai, A., F. Dallaire, N. Alvarez, Y. Balon, R. Clegg, M. Connelly, F. Dicke, D. Fruitman, J. Harder, K. Myers, D. J. Patton, T. Prieur, E. Vorhies, R. P. Myers, S. R. Martin and S. C. Greenway (2017). "Non-invasive Investigations for the Diagnosis of Fontan-Associated Liver Disease in Pediatric and Adult Fontan Patients." Frontiers in Cardiovascular Medicine **4**: 15.

Firdouse, M., A. Agarwal, A. K. Chan and T. Mondal (2014). "Thrombosis and thromboembolic complications in fontan patients: a literature review." Clin Appl Thromb Hemost **20**(5): 484-492.

Fontan, F. and E. Baudet (1971). "Surgical repair of tricuspid atresia." Thorax **26**(3): 240-248.

Francois, K., T. Bove, J. Panzer, K. De Groote, K. Vandekerckhove, H. De Wilde and D. De Wolf (2012). "Univentricular heart and Fontan staging: analysis of factors impacting on body growth." Eur J Cardiothorac Surg **41**(6): e139-145.

Fruitman, D. S. (2000). "Hypoplastic left heart syndrome: Prognosis and management options." Paediatr Child Health **5**(4): 219-225.

Fujita, S., K. Takahashi, D. Takeuchi, T. Manaka, M. Shoda, N. Hagiwara, H. Kurosawa and T. Nakanishi (2009). "Management of late atrial tachyarrhythmia long after Fontan operation." J Cardiol **53**(3): 410-416.

Gargiulo, G. D., P. P. Bassareo, L. Careddu, G. Egidy-Assenza, E. Angeli and G. Calcaterra (2020). "What have we learnt 50 years after the first Fontan procedure?" J Cardiovasc Med (Hagerstown) **21**(5): 349-358.

Gaynor, J. W., N. D. Bridges, M. I. Cohen, W. T. Mahle, W. M. Decamp, J. M. Steven, S. C. Nicolson and T. L. Spray (2002). "Predictors of outcome after the Fontan operation: is hypoplastic left heart syndrome still a risk factor?" J Thorac Cardiovasc Surg **123**(2): 237-245.

Glenn, W. W. (1958). "Circulatory bypass of the right side of the heart. IV. Shunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery; report of clinical application." N Engl J Med **259**(3): 117-120.

Glenn, W. W. and J. F. Patino (1954). "Circulatory by-pass of the right heart. I. Preliminary observations on the direct delivery of vena caval blood into the pulmonary arterial circulation; azygos vein-pulmonary artery shunt." Yale J Biol Med **27**(3): 147-151.

Gnanappa, G. K., D. S. Celermajer, G. F. Sholler, T. Gentles, D. Winlaw, Y. d'Udekem and J. Ayer (2017). "The Long-Term Management of Children and Adults with a Fontan Circulation: A Systematic Review and Survey of Current Practice in Australia and New Zealand." Pediatr Cardiol **38**(1): 56-69.

Goldberg, D. J., R. E. Shaddy, C. Ravishankar and J. Rychik (2011). "The failing Fontan: etiology, diagnosis and management." Expert Rev Cardiovasc Ther **9**(6): 785-793.

Goldberg, D. J., L. F. Surrey, A. C. Glatz, K. Dodds, M. L. Byrne, H. C. Lin, M. Fogel, J. J. Rome, E. B. Rand, P. Russo and J. Rychik (2017). "Hepatic Fibrosis Is Universal Following Fontan Operation, and Severity is Associated With Time From Surgery: A Liver Biopsy and Hemodynamic Study." Journal of the American Heart Association **6**(5).

Gordon-Walker, T. T., K. Bove and G. Veldtman (2019). "Fontan-associated liver disease: A review." J Cardiol.

Gowda, S., P. B. Desai, V. V. Hull, A. A. Math, S. N. Vernekar and S. S. Kulkarni (2009). "A review on laboratory liver function tests." Pan Afr Med J **3**: 17.

Greenway, S. C., D. S. Crossland, M. Hudson, S. R. Martin, R. P. Myers, T. Prieur, A. Hasan and R. Kirk (2016). "Fontan-associated liver disease: Implications for heart transplantation." The Journal of Heart and Lung Transplantation **35**(1): 26-33.

Haas, N. A., C. Jux, J. Photiadis and H.-H. Kramer. (2013). "Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 29 Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)." Retrieved 06.09.2020, 2020, from [http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/29\\_LL\\_Hypoplastisches\\_Linksherzsyndrom.pdf](http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/29_LL_Hypoplastisches_Linksherzsyndrom.pdf).

Haas, N. A. and U. Kleideiter (2011). Kinderkardiologie. (2. Auflage). Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Deutschland

Hager, A., S. Ovroutski and R. Cesnjevar. (2013). "Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter." Retrieved 10.09.2019, 2019, from [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/023-039l\\_S2k\\_Univentrikuläres\\_Herz\\_Kinder\\_Jugendliche\\_2014-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-039l_S2k_Univentrikuläres_Herz_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf).

- Heye, K. N., W. Knirsch, I. Scheer, I. Beck, K. Wetterling, A. Hahn, K. Hofmann, B. Latal, B. Reich and M. A. Landolt (2019). "Health-related quality of life in pre-school age children with single-ventricle CHD." Cardiol Young: 1-7.
- Hidaka, H. and Y. Iwakiri (2015). "Hepatic congestion leads to fibrosis: findings in a newly developed murine model." Hepatology **61**(2): 428-430.
- Horvat, N., M. S. Rocha, A. L. Chagas, B. C. Oliveira, M. P. Pacheco, M. A. Binotto, N. M. Ikari, D. C. Paranagua-Vezozzo, H. M. Leao-Filho, J. R. T. Vicentini, M. R. Moreira da Silva Filho, M. B. Jatene, F. J. Carrilho and G. G. Cerri (2018). "Multimodality Screening of Hepatic Nodules in Patients With Congenital Heart Disease After Fontan Procedure: Role of Ultrasound, ARFI Elastography, CT, and MRI." AJR Am J Roentgenol **211**(6): 1212-1220.
- Hoshino, K., K. Ogawa, T. Hishitani, R. Kitazawa and R. Uehara (1999). "Hypoplastic left heart syndrome: duration of survival without surgical intervention." Am Heart J **137**(3): 535-542.
- Hu, T. C., J. Korczynska, D. K. Smith and A. M. Brzozowski (2008). "High-molecular-weight polymers for protein crystallization: poly-gamma-glutamic acid-based precipitants." Acta Crystallogr D Biol Crystallogr **64**(Pt 9): 957-963.
- Huang, L., K. M. Dalziel, K. du Plessis, D. S. Winlaw, R. Cordina, A. Pflaumer, R. N. Justo, G. R. Wheaton, A. Bullock, C. E. Verrall and Y. d'Udekem (2020). "Long-term out-of-hospital health care use for Fontan survivors across childhood." Ann Thorac Surg.
- Humes, R. A., R. H. Feldt, C. J. Porter, P. R. Julsrud, F. J. Puga and G. K. Danielson (1988). "The modified Fontan operation for asplenia and polysplenia syndromes." J Thorac Cardiovasc Surg **96**(2): 212-218.
- Ing, R. J., D. McLennan, M. D. Twite and M. DiMaria (2020). "Anesthetic Considerations for Fontan-Associated Liver Disease and the Failing Fontan Circuit." J Cardiothorac Vasc Anesth.
- Iwakiri, Y., V. Shah and D. C. Rockey (2014). "Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis - current status and future directions." J Hepatol **61**(4): 912-924.

Iyengar, A. J., D. S. Winlaw, J. C. Galati, D. S. Celermajer, G. R. Wheaton, T. L. Gentles, L. E. Grigg, R. G. Weintraub, A. Bullock, R. N. Justo and Y. d'Udekem (2014). "Trends in Fontan surgery and risk factors for early adverse outcomes after Fontan surgery: the Australia and New Zealand Fontan Registry experience." J Thorac Cardiovasc Surg **148**(2): 566-575.

Iyengar, A. J., D. S. Winlaw, J. C. Galati, G. R. Wheaton, T. L. Gentles, L. E. Grigg, R. N. Justo, D. J. Radford, R. G. Weintraub, A. Bullock, D. S. Celermajer, Y. d'Udekem, Australia and R. New Zealand Fontan (2014). "The extracardiac conduit Fontan procedure in Australia and New Zealand: hypoplastic left heart syndrome predicts worse early and late outcomes." Eur J Cardiothorac Surg **46**(3): 465-473; discussion 473.

Johnson, J. A., F. Cetta, R. P. Graham, T. C. Smyrk, D. J. Driscoll, S. D. Phillips and A. S. John (2013). "Identifying predictors of hepatic disease in patients after the Fontan operation: A postmortem analysis." The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery **146**(1): 140-145.

Kaulitz, R. and M. Hofbeck (2005). "Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts." Arch Dis Child **90**(7): 757-762.

Kaulitz, R., L. Sieverding and M. Hofbeck (2020). "Portal vein thrombosis in Fontan-associated liver disease." Cardiol Young: 1-3.

Kaye, M. P. (1975). "Anatomic correction of transposition of great arteries." Mayo Clin Proc **50**(11): 638-640.

Keung, C. Y., D. Zentner, R. N. Gibson, D. H. Phan, L. E. Grigg, S. Sood and A. J. Nicoll (2019). "Fontan-associated liver disease: pathophysiology, investigations, predictors of severity and management." Eur J Gastroenterol Hepatol.

Kiesewetter, C. H., N. Sheron, J. J. Vettukattill, N. Hacking, B. Stedman, H. Millward-Sadler, M. Haw, R. Cope, A. P. Salmon, M. C. Sivaprakasam, T. Kendall, B. R. Keeton, J. P. Iredale and G. R. Veldtman (2007). "Hepatic changes in the failing Fontan circulation." Heart **93**(5): 579-584.

Kim, M. H., A. Nguyen, M. Lo, S. R. Kumar, J. Bucuvalas, E. F. Glynn, M. A. Hoffman, R. Fischer and J. Emamaullee (2020). "Big Data in Transplantation Practice - the Devil Is in the Detail - Fontan-associated Liver Disease." Transplantation.

Kim, T. H., H. K. Yang, H. J. Jang, S. J. Yoo, K. Khalili and T. K. Kim (2018). "Abdominal imaging findings in adult patients with Fontan circulation." Insights Imaging.

Knez, I., D. Dacar, H. Machler, A. Gamillscheg, A. Beitzke, G. Zobel, S. Rodl, A. Poier-Knez, H. Gombotz, H. Metzler, P. Rehak and B. Rigler (1999). "The influence of different strategies on clinical outcome in patients undergoing total cavopulmonary connection." Thorac Cardiovasc Surg **47**(2): 101-105.

Kreutzer, C., J. Kreutzer and G. O. Kreutzer (2013). "Reflections on five decades of the fontan kreutzer procedure." Front Pediatr **1**: 45.

Kreutzer, G., E. Galindez, H. Bono, C. De Palma and J. P. Laura (1973). "An operation for the correction of tricuspid atresia." J Thorac Cardiovasc Surg **66**(4): 613-621.

Kubo, T., Y. Aihara, H. Kawaratani, T. Namisaki, R. Noguchi, A. Mitoro and H. Yoshiji (2020). "Spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma in Fontan-associated liver disease: A case report." SAGE Open Med Case Rep **8**: 2050313X20922030.

Larue, M., J. G. Gossett, R. D. Stewart, C. L. Backer, C. Mavroudis and M. L. Jacobs (2012). "Plastic bronchitis in patients with fontan physiology: review of the literature and preliminary experience with fontan conversion and cardiac transplantation." World J Pediatr Congenit Heart Surg **3**(3): 364-372.

Laschinger, J. C., R. E. Ringel, J. I. Brenner and J. S. McLaughlin (1992). "Extracardiac total cavopulmonary connection." Ann Thorac Surg **54**(2): 371-373.

Lindinger, A., G. Schwedler and H. W. Hense (2010). "Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007)." Klin Padiatr **222**(5): 321-326.

Liptzin, D. R., M. V. Di Maria, A. Younoszai, M. R. Narkewicz, S. L. Kelly, K. R. Wolfe and L. A. Veress (2018). "Pulmonary Screening in Subjects after the Fontan Procedure." J Pediatr **199**: 140-143.

Mahle, S., D. M. Nicoloff, L. Knight and J. H. Moller (1979). "Pulmonary artery banding: long-term results in 63 patients." Ann Thorac Surg **27**(3): 216-224.

Marcelletti, C., A. Corno, S. Giannico and B. Marino (1990). "Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass." J Thorac Cardiovasc Surg **100**(2): 228-232.

Matsuda, H., E. Covino, H. Hirose, S. Nakano, H. Kishimoto, Y. Miyamoto, K. Nishigaki, H. Takano, S. Ohtake, S. Sakaki and et al. (1988). "Acute liver dysfunction after modified Fontan operation for complex cardiac lesions. Analysis of the contributing factors and its relation to the early prognosis." J Thorac Cardiovasc Surg **96**(2): 219-226.

McElhinney, D. B., V. M. Reddy, N. H. Silverman and F. L. Hanley (1997). "Modified Damus-Kaye-Stansel procedure for single ventricle, subaortic stenosis, and arch obstruction in neonates and infants: midterm results and techniques for avoiding circulatory arrest." J Thorac Cardiovasc Surg **114**(5): 718-725; discussion 725-716.

McGuirk, S. P., D. S. Winlaw, S. M. Langley, O. F. Stumper, J. V. de Giovanni, J. G. Wright, W. J. Brawn and D. J. Barron (2003). "The impact of ventricular morphology on midterm outcome following completion total cavopulmonary connection." Eur J Cardiothorac Surg **24**(1): 37-46.

Meinertz, T., A. Diegeler, B. Stiller, E. Fleck, M. K. Heinemann, A. A. Schmaltz, M. Vestweber, K. Bestehorn, A. Beckmann, C. Hamm and J. Cremer (2015). "German Heart Report 2013." Clin Res Cardiol **104**(2): 112-123.

Mertens, L., D. J. Hagler, U. Sauer, J. Somerville and M. Gewillig (1998). "Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group." J Thorac Cardiovasc Surg **115**(5): 1063-1073.



Moore, B. M., R. L. Cordina, M. A. McGuire and D. S. Celermajer (2018). "Efficacy and adverse effects of sotalol in adults with congenital heart disease." Int J Cardiol.

Mori, M., C. Hebson, K. Shioda, R. W. Elder, B. E. Kogon, F. H. Rodriguez, M. Jokhadar and W. M. Book (2016). "Catheter-measured Hemodynamics of Adult Fontan Circulation: Associations with Adverse Event and End-organ Dysfunctions." Congenit Heart Dis **11**(6): 589-597.

Muller, W. H., Jr. and J. F. Danimann, Jr. (1952). "The treatment of certain congenital malformations of the heart by the creation of pulmonic stenosis to reduce pulmonary hypertension and excessive pulmonary blood flow; a preliminary report." Surg Gynecol Obstet **95**(2): 213-219.

Nakajima, K., M. Seki, S. Hatakeyama, S. Arai, Y. Asami, K. Tanaka, K. Ikeda, S. Shimoyama, T. Kobayashi, T. Miyamoto, Y. Okada, H. Arakawa and T. Takizawa (2020). "Visual liver assessment using Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging of patients in the early post-Fontan period." Sci Rep **10**(1): 4909.

Navaratnam, D., S. Fitzsimmons, M. Grocott, H. B. Rossiter, Y. Emmanuel, G. P. Diller, T. Gordon-Walker, S. Jack, N. Sheron, J. Pappachan, J. N. Pratap, J. J. Vettukattil and G. Veldtman (2016). "Exercise-Induced Systemic Venous Hypertension in the Fontan Circulation." Am J Cardiol **117**(10): 1667-1671.

Nemoto, S., S. I. Ariizumi, Y. Kotera, A. Omori, S. Yamashita, T. A. Kato, H. Egawa and M. Yamamoto (2020). "A patient with post-Fontan operation underwent left hepatectomy and caudate lobectomy for hepatocellular carcinoma: a case report." Surg Case Rep **6**(1): 104.

Norwood, W. I. and M. L. Jacobs (1993). "Fontan's procedure in two stages." Am J Surg **166**(5): 548-551.

Norwood, W. I., J. K. Kirklin and S. P. Sanders (1980). "Hypoplastic left heart syndrome: experience with palliative surgery." Am J Cardiol **45**(1): 87-91.

Ogasawara, Y., T. Kogiso, T. Sagawa, K. Kodama, M. Taniai, H. Numajiri, H. Sakurai and K. Tokushige (2019). "A case of Fontan-related hepatocellular carcinoma successfully treated with proton beam therapy." Clin J Gastroenterol.

Ohuchi, H., K. Yasuda, S. Hasegawa, A. Miyazaki, M. Takamuro, O. Yamada, Y. Ono, H. Uemura, T. Yagihara and S. Echigo (2001). "Influence of ventricular morphology on aerobic exercise capacity in patients after the Fontan operation." J Am Coll Cardiol **37**(7): 1967-1974.

Ostrow, A. M., H. Freeze and J. Rychik (2006). "Protein-Losing Enteropathy After Fontan Operation: Investigations Into Possible Pathophysiologic Mechanisms." The Annals of Thoracic Surgery **82**(2): 695-700.

Panday, S. R., J. N. Karbhase, G. Rachmale, C. J. Hemantkumar and A. Hishikar (1982). "Modified Blalock Taussig (B.T.) shunt with the use of Goretex graft." J Postgrad Med **28**(3): 167-170.

Patel, N. D., P. M. Sullivan, A. Sabati, A. Hill, C. Maedler-Kron, S. Zhou, N. Shillingford, R. Williams, C. Takao and S. Badran (2020). "Routine Surveillance Catheterization is Useful in Guiding Management of Stable Fontan Patients." Pediatr Cardiol **41**(3): 624-631.

Petrossian, E., V. M. Reddy, K. K. Collins, C. B. Culbertson, M. J. MacDonald, J. J. Lamberti, O. Reinhartz, R. D. Mainwaring, P. D. Francis, S. P. Malhotra, D. B. Gremmels, S. Suleman and F. L. Hanley (2006). "The extracardiac conduit Fontan operation using minimal approach extracorporeal circulation: early and midterm outcomes." J Thorac Cardiovasc Surg **132**(5): 1054-1063.

Petrucci, O., S. M. O'Brien, M. L. Jacobs, J. P. Jacobs, P. B. Manning and P. Eghtesady (2011). "Risk factors for mortality and morbidity after the neonatal Blalock-Taussig shunt procedure." Ann Thorac Surg **92**(2): 642-651; discussion 651-642.

Peyton, C. (2018). "Protein-Losing Enteropathy and Plastic Bronchitis After the Fontan Operation." Crit Care Nurse **38**(6): e5-e12.

Pundi, K. N., J. N. Johnson, J. A. Dearani, K. N. Pundi, Z. Li, C. A. Hinck, S. H. Dahl, B. C. Cannon, P. W. O'Leary, D. J. Driscoll and F. Cetta (2015). "40-Year

Follow-Up After the Fontan Operation: Long-Term Outcomes of 1,052 Patients." Journal of the American College of Cardiology **66**(15): 1700-1710.

Raichlin, E., R. C. Daly, C. B. Rosen, C. G. McGregor, M. R. Charlton, R. P. Frantz, A. L. Clavell, R. J. Rodeheffer, N. L. Pereira, W. K. Kremers, S. S. Kushwaha and B. S. Edwards (2009). "Combined heart and liver transplantation: a single-center experience." Transplantation **88**(2): 219-225.

Rao, P. S. (2019). "Management of Congenital Heart Disease: State of the Art-Part II-Cyanotic Heart Defects." Children (Basel) **6**(4).

Rathgeber, S. L., O. R. Guttman, A. F. Lee, C. Voss, N. M. Hemphill, R. A. Schreiber and K. C. Harris (2020). "Fontan-Associated Liver Disease: Spectrum of Disease in Children and Adolescents." J Am Heart Assoc **9**(1): e012529.

Rathgeber, S. L. and K. C. Harris (2019). "Fontan-Associated Liver Disease: Evidence for Early Surveillance of Liver Health in Pediatric Fontan Patients." Can J Cardiol **35**(2): 217-220.

Reich, B., K. N. Heye, R. O. G. Tuura, I. Beck, K. Wetterling, A. Hahn, H. Aktinturk, D. Schranz, C. Jux, O. Kretschmar, M. Hubler, B. Latal and W. Knirsch (2019). "Interrelationship between hemodynamics, brain volumes and outcome in Hypoplastic Left Heart Syndrome." Ann Thorac Surg.

Ritter, D. G., J. B. Seward, D. Moodie and G. K. Danielson (1979). "Univentricular heart (common ventricle): preoperative diagnosis. Hemodynamic, angiocardiographic and echocardiographic features." Herz **4**(2): 198-205.

Robicsek, F., A. Temesvari and R. L. Kadar (1956). "A new method for the treatment of congenital heart disease associated with impaired pulmonary circulation; an experimental study." Acta Med Scand **154**(2): 151-161.

Rodbard, S. and D. Wagner (1949). "By-passing the right ventricle." Proc Soc Exp Biol Med **71**(1): 69.

Rogers, L. S., A. C. Glatz, C. Ravishankar, T. L. Spray, S. C. Nicolson, J. Rychik, C. H. Rush, J. W. Gaynor and D. J. Goldberg (2012). "18 years of the

Fontan operation at a single institution: results from 771 consecutive patients." J Am Coll Cardiol **60**(11): 1018-1025.

Rychik, J. (2007). "Protein-losing enteropathy after Fontan operation." Congenit Heart Dis **2**(5): 288-300.

Rychik, J., D. Goldberg, E. Rand, E. Semeao, P. Russo, Y. Dori and K. Dodds (2013). "End-organ consequences of the Fontan operation: liver fibrosis, protein-losing enteropathy and plastic bronchitis." Cardiol Young **23**(6): 831-840.

Rychik, J. and T. L. Spray (2002). "Strategies to treat protein-losing enteropathy." Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu **5**: 3-11.

Sagawa, T., T. Kogiso, H. Sugiyama, E. Hashimoto, M. Yamamoto and K. Tokushige (2020). "Characteristics of hepatocellular carcinoma arising from Fontan-associated liver disease." Hepatol Res.

Saiki, H., S. Kuwata, Y. Iwamoto, H. Ishido, M. Taketazu, S. Masutani, T. Nishida and H. Senzaki (2019). "Fenestration in the Fontan circulation as a strategy for chronic cardioprotection." Heart **105**(16): 1266-1272.

Samaneek, M. (1992). "Children with congenital heart disease: probability of natural survival." Pediatr Cardiol **13**(3): 152-158.

Sandberg, C., D. Rinnstrom, M. Dellborg, U. Thilen, P. Sorensson, N. E. Nielsen, C. Christersson, K. Wadell and B. Johansson (2015). "Height, weight and body mass index in adults with congenital heart disease." Int J Cardiol **187**: 219-226.

Sanger, P. W., F. Robicsek and F. H. Taylor (1959). "Vena cava-pulmonary artery anastomosis. III. Successful operation in case of complete transposition of great vessels with interatrial septal defect and pulmonary stenosis." J Thorac Cardiovasc Surg **38**: 166-171.

Schleiger, A., M. Salzmann, P. Kramer, F. Danne, S. Schubert, C. Bassir, T. Muller, H. P. Muller, F. Berger and S. Ovroutski (2020). "Severity of Fontan-

Associated Liver Disease Correlates with Fontan Hemodynamics." Pediatr Cardiol.

Schreiber, C., J. Cleuziou, J. K. Cornelsen, J. Horer, A. Eicken and R. Lange (2008). "Bidirectional cavopulmonary connection without additional pulmonary blood flow as an ideal staging for functional univentricular hearts." Eur J Cardiothorac Surg **34**(3): 550-554 ;discussion 554-555.

Schumacher, K. R. (2020). "Palliation but not cure - Meeting the lifetime needs of Fontan patients." Ann Thorac Surg.

Schumacher, K. R., K. A. Stringer, J. E. Donohue, S. Yu, A. Shaver, R. L. Caruthers, B. J. Zikmund-Fisher, C. Fifer, C. Goldberg and M. W. Russell (2015). "Fontan-associated protein-losing enteropathy and plastic bronchitis." J Pediatr **166**(4): 970-977.

Schwartz, M. C., A. C. Glatz, K. Daniels, D. J. Goldberg, E. Rand, M. S. Epelman and M. S. Cohen (2015). "Hepatic Abnormalities Are Present Before and Early After the Fontan Operation." The Annals of Thoracic Surgery **100**(6): 2298-2304.

Schwartz, M. C., L. Sullivan, M. S. Cohen, P. Russo, A. S. John, R. Guo, M. Guttenberg and E. B. Rand (2012). "Hepatic pathology may develop before the Fontan operation in children with functional single ventricle: An autopsy study." The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery **143**(4): 904-909.

Seipelt, R. G., A. Franke, J. F. Vazquez-Jimenez, P. Hanrath, G. von Bernuth, B. J. Messmer and E. G. Muhler (2002). "Thromboembolic complications after Fontan procedures: comparison of different therapeutic approaches." Ann Thorac Surg **74**(2): 556-562.

Silversides, C. K., O. Salehian, E. Oechslin, M. Schwerzmann, I. Vonder Muhll, P. Khairy, E. Horlick, M. Landzberg, F. Meijboom, C. Warnes and J. Therrien (2010). "Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: complex congenital cardiac lesions." Can J Cardiol **26**(3): e98-117.

Stansel, H. C., Jr. (1975). "A new operation for d-loop transposition of the great vessels." Ann Thorac Surg **19**(5): 565-567.

Takuma, Y., Y. Fukada, S. Iwadou, H. Miyatake, S. Uematsu, R. Okamoto, D. Sato, H. Matsukawa, S. Shiozaki, M. Kamada, T. Morito and Y. Araki (2016). "Surgical Resection for Hepatocellular Carcinoma with Cardiac Cirrhosis after the Fontan Procedure." Intern Med **55**(22): 3265-3272.

Talwar, S., V. V. Nair, S. K. Choudhary and B. Airan (2014). "The Hemi-Fontan operation: A critical overview." Ann Pediatr Cardiol **7**(2): 120-125.

Taussig, H. and A. Blalock (1947). "Surgery of congenital heart disease." Br Med J **2**(4524): 462.

Tellez, L., E. Rodriguez de Santiago and A. Albillos (2018). "Fontan-associated Liver Disease." Rev Esp Cardiol (Engl Ed).

Trefts, E., M. Gannon and D. H. Wasserman (2017). "The liver." Curr Biol **27**(21): R1147-R1151.

Tweddell, J. S., M. Nersesian, K. A. Mussatto, M. Nugent, P. Simpson, M. E. Mitchell, N. S. Ghanayem, A. N. Pelech, R. Marla and G. M. Hoffman (2009). "Fontan palliation in the modern era: factors impacting mortality and morbidity." Ann Thorac Surg **88**(4): 1291-1299.

van der Linde, D., E. E. Konings, M. A. Slager, M. Witsenburg, W. A. Helbing, J. J. Takkenberg and J. W. Roos-Hesselink (2011). "Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis." J Am Coll Cardiol **58**(21): 2241-2247.

van der Ven, J. P. G., E. van den Bosch, A. Bogers and W. A. Helbing (2018). "State of the art of the Fontan strategy for treatment of univentricular heart disease." F1000Res **7**.

Viswanathan, S. (2016). "Thromboembolism and anticoagulation after Fontan surgery." Ann Pediatr Cardiol **9**(3): 236-240.

- Watson, C. G., C. Stopp, D. Wypij, D. C. Bellinger, J. W. Newburger and M. J. Rivkin (2018). "Altered White Matter Microstructure Correlates with IQ and Processing Speed in Children and Adolescents Post-Fontan." J Pediatr.
- West, C., T. Maul, B. Feingold and V. O. Morell (2019). "Right Ventricular Dominance Is Associated With Inferior Outcomes After the Extracardiac Fontan." World J Pediatr Congenit Heart Surg **10**(4): 416-423.
- Wu, F. M., B. Kogon, M. G. Earing, J. A. Aboulhosn, C. S. Broberg, A. S. John, A. Harmon, N. I. Sainani, A. J. Hill, R. D. Odze, M. E. Johncilla, C. Ukomadu, K. Gauvreau, A. M. Valente and M. J. Landzberg (2017). "Liver health in adults with Fontan circulation: A multicenter cross-sectional study." The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery **153**(3): 656-664.
- Yoon, J. S., D. H. Lee, E. J. Cho, M. K. Song, Y. H. Choi, G. B. Kim, Y. B. Lee, J. H. Lee, S. J. Yu, H. Kim, Y. J. Kim, J. H. Yoon and E. J. Bae (2020). "Risk of Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma after Fontan Operation: A Need for Surveillance." Cancers (Basel) **12**(7).
- Zaqout, M., K. Vandekerckhove, N. Michels, L. Demulier, T. Bove, K. Francois, J. De Backer, S. De Henauw and D. De Wolf (2019). "Body mass index in adults with congenital heart disease." Congenit Heart Dis.
- Zhu, Z. Q., H. F. Hong, H. W. Chen, H. B. Zhang, Z. H. Lu, J. H. Zheng, G. C. Shi and J. F. Liu (2015). "Intraatrial conduit Fontan procedure: indications, operative techniques, and clinical outcomes." Ann Thorac Surg **99**(1): 156-161.

## 7. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1: Normales Herz</b> Gesundes Herz mit zwei Vorhöfen und zwei Kammern. Rot: arterielles Blut, blau: venöses Blut (Abb. adaptiert von Haas et. al. (Haas, 2011)) .....	1
<b>Abbildung 2: Univentrikuläres Herz am Beispiel HLHS</b> Beispielhaft dargestelltes Herz mit hypoplastischer linker Kammer, hypoplastischer Aorta ascendens, Aortenklappenstenose und Mitralklappenstenose. Blau: venöses Blut, rot: arterielles Blut, lila: Mischblut (Abb. Adaptiert von Haas et. al. (Haas, 2011 #3570)) .....	3
<b>Abbildung 3: Fontan-Operation</b> Schematisch dargestellte Fontan-Operation mit intraatrialem Tunnel vs. extrakardialen Conduit. Blau: venöses Blut, rot: arterielles Blut, lila: Mischblut (Abb. adaptiert von Haas et. al. (Haas, 2011 #3570)) .....	11
<b>Abbildung 4: Übersicht über die Anatomie von Herz und Leber</b> Schematische Darstellung der arteriellen (rot) und venösen (blau) Gefäße, welche den Kreislauf zwischen Herz und Leber bilden (adaptiert nach Haas et. al. (Haas, 2011 #3570)) .....	18
<b>Abbildung 5: Parameter zur Überwachung der Leberfunktion</b> Schematische Darstellung der Parameter, welche hinsichtlich der Untersuchung der Leberfunktion erfasst wurden. ....	29
<b>Abbildung 6: Geschlechterverteilung</b> Darstellung der Geschlechterverteilung in den zwei Vergleichsgruppen (ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; m: männlich; w: weiblich).....	35
<b>Abbildung 7: Alter bei Fontan-Operation</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; y: Jahre.....	36
<b>Abbildung 8: Größe bei Fontan-Operation</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; cm: Zentimeter .....	37
<b>Abbildung 9: Liegedauer auf Intensivstation</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage .....	42
<b>Abbildung 10: Postoperativer Krankenhausaufenthalt</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage.....	43
<b>Abbildung 11: ZVD im Kurzzeitverlauf</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; ZVD: Zentralvenöser Druck .....	44
<b>Abbildung 12: ALAT im Kurzzeitverlauf</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage; ALAT: Alaninaminotransferase.....	45
<b>Abbildung 13: ASAT im Kurzzeitverlauf</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage; ASAT: Aspartataminotransferase .....	46
<b>Abbildung 14: Gamma-GT im Kurzzeitverlauf</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage; GGT: Gammaglutaryltransferase.....	47
<b>Abbildung 15: Alkalische Phosphatase im Kurzzeitverlauf</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage; AP: Alkalische Phosphatase.....	47



<b>Abbildung 16: Bilirubin im Kurzzeitverlauf</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage .....	48
<b>Abbildung 17: INR im Kurzzeitverlauf</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage; INR: International Normalized Ratio .....	49
<b>Abbildung 18: Gesamtprotein im Kurzzeitverlauf</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage.....	50
<b>Abbildung 19: Thrombozyten im Kurzzeitverlauf</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; d: Tage.....	51
<b>Abbildung 20: ALAT im Langzeitverlauf</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; m: Monate; ALAT: Alaninaminotransferase.....	53
<b>Abbildung 21: ASAT im Langzeitverlauf</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; m: Monate; ASAT: Aspartataminotransferase.....	54
<b>Abbildung 22: INR im Langzeitverlauf</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; m: Monate; INR: International Normalized Ratio .....	55
<b>Abbildung 23: Thrombozyten im Langzeitverlauf</b> ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; m: Monate.....	56
<b>Abbildung 24: Bestimmung von Milz- und Lebergröße mittels Ultraschall</b> Grafische Darstellung der Befunde im Ultraschall bezüglich Milz- und Lebergröße .....	59
<b>Abbildung 25: Ultraschalluntersuchung des Lebergewebes</b> Grafische Darstellung der sonografischen Befunde hinsichtlich Erweiterung der Lebervenen, fokalen Herden und genereller Inhomogenität des Lebergewebes.....	60

## 8. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1: Referenzbereiche der Laborparameter</b>	Übersicht über die Referenzbereiche des Klinikums Großhadern für erhobene Laborparameter .....	30
<b>Tabelle 2: Kardiale Diagnosen</b>	ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom; DILV: Double Inlet Left Ventricle; DORV: Double Outlet Right Ventricle; HRHS: Hypoplastisches Rechtsherzsyndrom; AVSD: Atrioventrikulärer Septumdefekt	34
<b>Tabelle 3: Übersicht über die Voroperationen</b>	n: Anzahl .....	34
<b>Tabelle 4: Vergleich der Basisdaten</b>	Gemittelte Werte repräsentieren den Gruppenmedian mit Min-Max-Range in Klammern. ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; m: männlich; w: weiblich; y: Jahre; cm: Zentimeter; kg; Kilogramm .....	35
<b>Tabelle 5: Geschlechterverteilung</b>	ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl .....	36
<b>Tabelle 6: Vergleich bezüglich Alter bei letztem Follow-Up und Follow-Up-Zeitraum nach Fontan-Operation</b>	Zeitliche Parameter repräsentieren den Gruppenmedian mit Min-Max-Range in Klammern. ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; m: Monate .....	37
<b>Tabelle 7: Vergleich der Voroperationen</b>	ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl .....	38
<b>Tabelle 8: Vergleich bezüglich der Methode der Fontan-Operation</b>	ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; y: Jahre; mm: Millimeter .....	39
<b>Tabelle 9: Vergleich der intraoperativen Daten</b>	Parameter mit Zeit- oder Konzentrationsangaben repräsentieren den Gruppenmedian mit Min-Max-Range in Klammern. ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl, min: Minuten .....	40
<b>Tabelle 10: Vergleich der intraoperativen Komplikationen</b>	ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl .....	40
<b>Tabelle 11: Vergleich der postoperativen Komplikationen</b>	Zeitliche Parameter repräsentieren den Gruppenmedian mit Min-Max-Range in Klammern. ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; d: Tage .....	41
<b>Tabelle 12: Vergleich des ZVD im Kurzzeitverlauf</b>	ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; ZVD: Zentralvenöser Druck .....	44
<b>Tabelle 13: Vergleich der medikamentösen Therapie im Kurzzeitverlauf</b>	ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; ASS: Acetylsalicylsäure; ACE-Hemmer: Angiotension-Converting-Enzyme-Hemmer; HA: Humanalbumin; NO: Stickstoffmonoxid; EK: Erythrozytenkonzentrat; FFP: Fresh-Frozen-Plasma; TK: Thrombozytenkonzentrat; HAES: Hydroxyethylstärke .....	52

---

**Tabelle 14: Vergleich hinsichtlich einer sonografischen Erweiterung der IVC** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl; IVC: Vena cava inferior .....57

**Tabelle 15: Vergleich hinsichtlich der sonografischen Darstellung von Aszites** ISV: linker Systemventrikel; rSV: rechter Systemventrikel; n: Anzahl .....58

## Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Christian Hagl bedanken, für die Möglichkeit diese Doktorarbeit in der Herzchirurgischen Klinik durchzuführen.

Weiterhin gilt mein ganz besonderer Dank Frau Dr. Laura Lily Rosenthal, für die ständige Hilfsbereitschaft und unermüdliche Geduld. Dank Ihres Engagements war diese Arbeit möglich.

Für ihr unerschöpfliches Wissen, den fachlichen Gedankenaustausch und die Betreuung der Doktoranden der Kinderkardiologie möchte ich außerdem Herrn Professor Dr. Robert Dalla-Pozza und Herrn Professor Dr. Nikolaus Haas danken.

Mein größter Dank gilt meiner Familie für die jahrelange Unterstützung und den unglaublichen Rückhalt, den ihr mir jederzeit gegeben habt.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Mann Johannes, der mich immer wieder ermutigt hat und mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

## Eidesstattliche Erklärung

Ich, Sabrina Reif, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Leberfunktion nach Fontan-Operation

am LMU Klinikum München - Großhadern

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

München, 11.07.2021

Sabrina Reif